



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Departamento de Ingeniería Mecánica y Fabricación

Tesis Doctoral

MODELO DE REMODELACIÓN DE CALLO ÓSEO DE FRACTURA DE FÉMUR HUMANO

Javier García Rodríguez

Director:
Francisco Javier Martínez Reina

Sevilla, Agosto de 2014

Agradecimientos

Sin lugar a dudas el capítulo más difícil de escribir.

Y no es por no tener claro a quien debo agradecerle el que este trabajo al fin vea la luz, sino por no saber cómo expresar tanto agradecimiento a tanta gente en tan poco espacio. Seguro que habrá alguien a quien me deje en el tintero, ruego sepa perdonar la torpeza de este humilde ingeniero.

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Francisco Javier Martínez Reina, director y tutor de esta tesis, todo el esfuerzo que ha realizado durante estos años, y principalmente en estos últimos meses, para que este trabajo sea hoy una realidad. Horas y horas desarrollando conjuntamente los modelos teóricos, prestando tu colaboración a la hora de la implementación numérica y analizando con ojo crítico pero experto cada uno de los resultados. Muchas gracias por haberme guiado en esta “carrera de fondo”.

Al Dr. Alfredo Navarro Robles, profesor con el que tuve la suerte de realizar mi proyecto fin de carrera y que es el responsable, junto con el Dr. Miguel Angel Giraldez, médico traumatólogo del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, de que me enganchara al mundo de la Bioingeniería. Muchas gracias.

A todos mis compañeros del Dpto. de Ingeniería Mecánica de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de la Universidad de Sevilla, que durante estos últimos 6 años (si incluimos el proyecto fin de carrera y el master) me han hecho sentir parte de esta gran familia: profesores, becarios, personal del laboratorio, de administración, etc. En especial a mis “vecinos” de despacho, a los de antes y a los de ahora (Mercedes, Laura, Pitu, Roman, Pili, Manuel, Carolina, Guido, Juanma, Sara), por haber sido también partícipes de todo este trabajo soportando las largas horas de debate entre Javi y yo. En serio, muchas gracias.

Y si crucial ha sido el apoyo científico de todos ellos, no menos importante ha sido el humano e incluso divino de todos aquellos que han estado detrás mía y que con su aliento y consejos han hecho posible todo esto: mi comunidad, mis “Wendos”, mi SanRoqueFORT.

Nombrarlos a todos sería imposible, nombrar solo a algunos una injusticia. Vosotros sabéis mejor que nadie lo que esta tesis ha significado para mí, muchas gracias.

A mis padres: soy lo que soy gracias a vosotros y todo lo que tengo es gracias a vosotros. No hay palabras ni obras que compensen todo lo que me habéis dado, material y espiritual. A mis hermanos, porque gracias a vosotros he aprendido lo que significan conceptos como amistad incondicional, todo de todos, apoyo, etc.

Al resto de amigos y familiares que habéis contribuido en lo mucho y en lo poco a que sea lo que soy.

Y por último a vosotros: a mi mujer, a mi amiga, a mi compañera. Todo el que me conozca un poquito sabrá que esto no habría sido posible sin tu apoyo, tu comprensión y tus ánimos en todo momento, en los buenos y sobre todo en los malos. A mis hijos Daniel y Álvaro, la alegría de mi casa. Solo Dios sabe las veces que me habéis hecho ver lo que realmente importa en esta vida, instantes en los que una simple sonrisa hacían que olvidara por completo todos los malos momentos. Y aunque dicen que los niños traen un pan bajo el brazo, mi tercer hijo, Dios lo tenga en su Reino, me ha traído una tesis.

A Dios.

Agosto, 2014.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Revisión histórica de los modelos de comportamiento de hueso	3
1.1.1. Remodelación ósea. Revisión histórica	3
1.1.2. Modelos matemáticos de remodelación ósea. Revisión histórica	6
1.1.3. Composición y propiedades del callo óseo de fractura. Revisión histórica	10
1.2. Objetivos fundamentales de la tesis	12
1.3. Descripción de la tesis	13
2. Estructura, composición y propiedades del hueso	15
2.1. Introducción	15
2.2. Estructura del tejido óseo	16
2.3. Composición del tejido óseo	17
2.3.1. Matriz extracelular	17
2.3.2. Tipos de células óseas y su función	21
2.4. Morfología del fémur	22
2.5. Fractura ósea del fémur	24
2.6. Remodelación ósea	27
2.6.1. Remodelación ósea interna	27
2.6.2. Remodelación ósea externa	30
2.7. Propiedades mecánicas	34
2.7.1. Heterogeneidad	35
2.7.2. Anisotropía	36
3. Composición del tejido fibroso	41
3.1. Introducción	41
3.2. Selección de muestras	42

3.3. Preparación de las muestras	43
3.4. Determinación de la humedad de la muestra	44
3.5. Determinación de la fracción de ceniza de la muestra	45
3.6. Análisis elemental de las cenizas	47
3.7. Resultados experimentales	50
3.7.1. Composición volumétrica de los componentes mineral, colágeno y agua	50
3.7.2. Composición elemental de las cenizas	58
4. Modelo micromecánico del tejido fibroso	61
4.1. Introducción	61
4.2. Materiales compuestos con inclusiones diluidas: Solución de Eshelby	62
4.2.1. Método de homogeneización de Mori-Tanaka	68
4.2.2. Método de Ferrari y Johnson para inclusiones con orientaciones aleatorias	69
4.2.3. <i>Self-Consistent Scheme</i>	72
4.3. Inclusiones periódicas	75
4.4. Modelo micromecánico propuesto	77
4.4.1. Propiedades de los componentes básicos	80
4.4.2. Propiedades de las fases	81
4.4.3. Propiedades del tejido fibroso compacto	84
4.4.4. Propiedades del tejido poroso	88
4.5. Resultados del modelo micromecánico del tejido fibroso	93
5. Modelo fenomenológico de remodelación ósea	101
5.1. Introducción	101
5.2. Revisión histórica	102
5.2.1. Ley de Wolff	102
5.2.2. Primeros modelos matemáticos	103
5.2.3. Modelos continuos de remodelación ósea	104
5.3. Modelo Isótropo de Stanford	106
5.3.1. Acomodación celular	112
5.4. Modelo Anisótropo basado en la Mecánica del Daño de Doblaré y García	113
5.5. Modelo de remodelación ósea externa	121
5.5.1. Cómputo de las normales	122
5.5.2. Proyección de las variables	125

5.6. Modelo de elementos finitos de un fémur proximal humano.	130
5.6.1. Definición de la malla geométrica	130
5.6.2. Aplicación de las cargas	132
5.6.3. Condiciones de contorno	135
5.7. Simulaciones y resultados	135
5.7.1. Propiedades mecánicas	142
5.8. Conclusiones	143
6. Modelo de remodelación ósea propuesto	149
6.1. Introducción	149
6.2. Revisión histórica	150
6.2.1. Modelo de BMUs de Hernandez	150
6.2.2. Modelo de BMUs de Hazelwood	151
6.3. Modelo isótropo basado en la actividad de BMUs de García-Aznar	153
6.3.1. Introducción	153
6.3.2. Actividad de las BMUs	155
6.3.3. Balances de materia	160
6.4. Remodelación ósea externa en el modelo mecanobiológico	168
6.4.1. Curvas de respuesta ante estímulo superficial	168
6.4.2. Balances de materia en ROE	173
6.4.3. Remallado y mapeado de las variables	177
6.5. Aplicación del modelo de ROIE a la diáfisis de un fémur humano	177
6.5.1. Resultados	181
6.5.2. Simulación 1000ROI	181
6.5.3. Simulación 9000ROIEE	183
6.5.4. Simulación 1000ROIEEP	192
6.5.5. Evolución temporal de la sección de la diáfisis	193
6.6. Conclusiones	197
7. Aplicación del modelo propuesto a la remodelación de un callo de fractura	199
7.1. Introducción	199
7.2. Geometría del callo óseo de fractura	200
7.3. Modelo músculo-hueso	204
7.4. Simulación del proceso de remodelación del callo	213

8. Conclusiones y desarrollos futuros	217
8.1. Resumen del trabajo realizado y conclusiones	217
8.2. Aportaciones originales	222
8.3. Desarrollos futuros	223
A. Tensor de Eshelby	225
A.1. Matriz Isótropa	225
A.1.1. Cilindro infinito circular ($a \gg b = c$)	227
A.1.2. Esfera ($a = b = c$)	228
A.1.3. Disco ($a = b \gg c$)	229
A.2. Matriz Anisótropa	230
B. Inclusiones periódicas	233
B.1. Matriz Anisótropa. Caso general	233
B.2. Matriz Isótropa	234
B.3. La función integral $g(\xi)$	235
B.3.1. Inclusiones paralelepípedicas	235
B.3.2. Inclusiones cilíndricas infinitas	236
B.3.3. Inclusiones elipsoidales	237
C. Simetrización de un tensor de comportamiento anisótropo	239
C.1. Simetría hexagonal (o isotropía transversal)	240
C.2. Simetría isótropa	243
Bibliografía	247

A María,
a Daniel y a Álvaro,
y a mi ángel

Capítulo 1

Introducción

“[...] El cuerpo humano es la máquina definitiva. Ahora, cuando hay un problema de corazón se dice que se hace fontanería, pues imagínese lo que puede hacer la ingeniería. Creo que el cuerpo humano es el desafío total para los ingenieros [...]”. Con estas palabras se expresaba el por entonces presidente de la Real Academia de la Ingeniería, Enrique Alarcón, a la pregunta de cual era, en su opinión, los retos de la ingeniería de cara al futuro durante una entrevista realizada en Octubre del 2003 para el diario *El País*. Y no es de extrañar que, más de una década después, esta afirmación siga siendo cierta, pues aún muy poco se conoce de todos y cada uno de los procesos biológicos, físico-químicos, electro-químicos, etc. que ocurren a velocidades increíbles y a escala muy pequeña en todos los seres vivos.

Cada vez más la medicina demanda de la ingeniería herramientas y técnicas capaces de estudiar, modelar y actuar en el cuerpo humano, hasta tal punto que ha dado lugar a una nueva disciplina de gran proyección como es la Bioingeniería. Desde el estudio del movimiento de los organismos hasta la fabricación de herramientas para el tratamiento de enfermedades, pasando por áreas tan grandes como la ingeniería genética o el modelado de sistemas biológicos, la Bioingeniería trata de unir estos dos campos, a priori tan alejados, como son la medicina y la ingeniería.

Una de las ramas de la Bioingeniería que más ha contribuido a aumentar el conocimiento de los seres vivos y mejorar la calidad de vida de las personas es la Biomecánica, es decir, la mecánica aplicada a los sistemas biológicos. Campos como la medicina deportiva, el diseño de implantes o la representación espacial de los sistemas biológicos se engloban dentro de esta subdisciplina.

Otro de los campos en los que más se ha trabajado es en el estudio del comportamiento

del tejido óseo, pues su relación con otras áreas es innegable: la biomecánica del movimiento, el diseño de implantes óseos, etc. El aparato locomotor es el encargado de mantener la estabilidad de todos los sistemas del organismo y permitir su desplazamiento. Es absolutamente esencial para la subsistencia de todas las especies del reino animal. En efecto, los animales necesitan de la acción conjunta de huesos (u otra “estructura portante”) y músculos para desplazarse y efectuar aquellas acciones que le son necesarias: alimentarse, protegerse, reproducirse, etc. Incluso en el reino vegetal dichas estructuras son necesarias para dar forma a las plantas y conseguir la polinización o la captura de luz solar, por ejemplo.

El sistema óseo da al organismo su capacidad autoportante, protección para los órganos internos y puntos de inserción de los músculos, que forman el sistema muscular y son los responsables de que el esqueleto (y por tanto el resto del cuerpo) puedan moverse, así como de dar forma al cuerpo. Es necesario por tanto que ese sistema locomotor esté en condiciones óptimas durante toda la vida del organismo. A pesar de lo que pueda parecer a simple vista, las estructuras internas del tejido óseo y el hecho de tratarse de un tejido vivo hacen de él un material muy complejo. El tejido óseo puede ser considerado como un *material estructural orgánico*, y por tanto presentará características típicas de materiales de construcción y de organismos vivos:

- (a) *El hueso como material estructural*. Más adelante se hará una descripción más detallada de las propiedades mecánicas del hueso. Basta decir que el hueso es un material anisótropo, heterogéneo y asimétrico en su comportamiento a tracción y compresión y presenta comportamiento viscoso. Como le ocurre a cualquier otro material sometido a tensiones sufre deformaciones y puede llegar a fallar (romperse) por un estado tensional demasiado alto o por fatiga.
- (b) *El hueso como material orgánico*. El tejido óseo es un material vivo, y por tanto sus características cambian con la edad. El hueso de un ser humano adulto tiene unas propiedades muy diferentes del de un recién nacido o el de un anciano, variando su composición, propiedades e incluso su forma. Y lo que es más importante: es capaz de reparar el daño producido en su microestructura a causa del uso normal o anormal y adaptarse a nuevas condiciones permanentes de carga, como puede ser un cambio en los hábitos de ejercicio físico.

Ambas características, de material estructural y orgánico, deberán ser tenidas en cuenta a la hora de intentar estudiar y modelar el comportamiento de los tejidos óseos de los seres vivos.

1.1. Revisión histórica de los modelos de comportamiento de hueso

Ante el reto que supone llegar a comprender cómo funciona el tejido óseo son muchos los autores que, a lo largo de la historia, han estudiado el tejido óseo desde el punto de vista de la Biomecánica. En concreto, conocer cómo responde a las solicitaciones a las que es sometido durante la vida del individuo ha sido objeto de numerosos estudios.

El hueso repara el daño que se produce en su microestructura al soportar cargas de la actividad diaria. Esta acumulación de daño puede tener un origen normal o anormal. Un origen normal sería, por ejemplo, el caso de acumulación de daño por fatiga, en el que la carga aplicada de forma cíclica, sin tener una intensidad excesivamente alta, produce microgrietas que van propagándose, de forma similar a como ocurre en otros materiales inertes. Por el contrario, un daño producido por un uso anormal del hueso sería el producido, por ejemplo, en una fractura ósea. En este caso el daño producido en el tejido óseo es mucho mayor que en el caso anterior: el hueso, en gran parte de las ocasiones, pierde su continuidad de forma total o parcial, por lo que se requiere de un proceso de remodelación más complejo en el que, además de cambios en las estructuras y composición internas, se pueden producir cambios en la forma externa del hueso por la aparición de un callo de fractura.

El objetivo principal de la tesis es, precisamente, estudiar y desarrollar un modelo de remodelación del callo óseo de fractura de fémur humano. El presente trabajo se embarca en la tarea de aplicar los modelos de remodelación ósea con la intención de simular la evolución de las propiedades mecánicas y la forma exterior del tejido óseo en reparación, desde la aparición del callo óseo tras una fractura hasta la total recuperación de dichas propiedades. Y es aquí donde surge el otro gran objetivo de esta tesis: conocer las propiedades mecánicas del callo óseo que servirán como punto de partida para el análisis numérico del proceso de remodelación ósea del callo.

1.1.1. Remodelación ósea. Revisión histórica

A continuación se hace una breve revisión histórica de los principales estudios teóricos y experimentales que sobre la remodelación ósea se han realizado.

Uno de los primeros científicos en estudiar el hueso desde el punto de vista biomecánico fue el afamado físico Galileo, que ya en el siglo XVII observó la importancia que tiene el tamaño y la forma de los huesos y sus implicaciones mecánicas [74]. Casi 200 años después, Bell [8] observó que la disposición en trabéculas del hueso esponjoso permitía maximizar

la eficacia mecánica de dicho tejido. Ward [234] ahondó en esta idea de minimizar tejido y maximizar rigidez comparando la microestructura de la cabeza del fémur (disposición del tejido cortical y trabéculas del esponjoso) con la forma triangular del soporte de una farola (fig. 1.1).

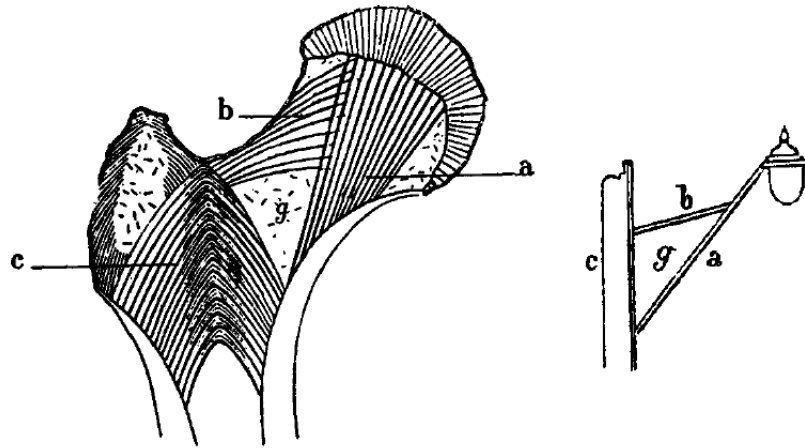


Figura 1.1: Comparación entre la estructura soporte de una farola y la orientación del tejido trabecular en la cabeza del fémur [234].

Conforme avanza el siglo XIX se van sucediendo estudios que empiezan a reforzar esta idea de optimalidad y comienzan a aparecer los primeros conceptos asociados directamente con la remodelación ósea. Uno de ellos es el de *trajectorial theory*, término acuñado por Wolff [240], que defendía la idea de que las trabéculas del tejido esponjoso se alineaban con las direcciones principales de tensión. Culman, ingeniero alemán de la segunda mitad del siglo XIX, y según un artículo publicado por Roesler sobre el origen de algunos conceptos de biomecánica ósea [203], se sorprendió cuando, al visitar a von Meyer, un anatomista conocido suyo [232], observó que algunos dibujos hechos por este sobre la disposición de las trabéculas se asemejaban a algunos de sus estudios sobre las trayectorias de las direcciones principales de tensión en una columna diseñada por Fairbairn (fig. 1.2). Las ideas que introdujeron Bernard y Roux a finales del siglo XIX también contribuyeron a asentar las bases de futuros modelos matemáticos. Bernard fue pionero en estudiar el concepto de homeostasis en fisiología, por el cual todos los sistemas fisiológicos evolucionan para intentar mantener constante una determinada variable física. Roux [205] por su parte defendió que todos los sistemas biológicos sufrían una adaptación funcional en función de los cambios que se producían en sus condiciones de vida, a semejanza de lo expuesto por Darwin en su famoso *El*

origen de las especies [45].

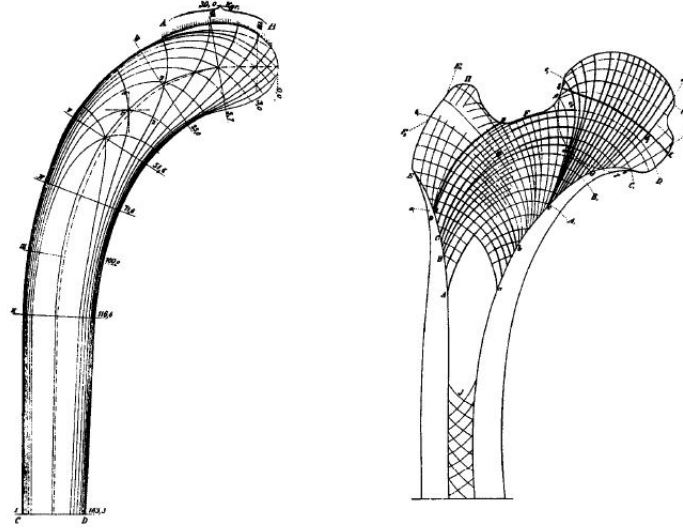


Figura 1.2: Comparación entre la columna de Fairbairn y la arquitectura trabecular del fémur. Adaptado de Wolff [240].

El cirujano alemán Wolff observó que los cambios en el estado tensional de los huesos llevaban aparejado un cambio en su estructura y/o forma, adaptándose de una forma más eficiente a las nuevas solicitaciones [240]. Esta adaptación ocurre por el proceso conocido como remodelación ósea. Frost [69] definía dos tipos de respuesta en función de la zona donde se produce esta adaptación: *remodelling* o remodelación interna, en el que el tejido se adapta cambiando su composición y/o estructura, y *modelling* o remodelación externa, en el que el hueso cambia su forma geométrica. Muchos estudios han corroborado las observaciones de Wolff desde un punto de vista experimental, principalmente en el caso de la remodelación interna, aunque también en el caso de la externa.

Carter [27] comprobó que la atrofia y la hipertrofia estaban controladas por un desuso o sobrecarga severa, mientras que para casos de carga moderada no existía respuesta remodelatoria por parte del tejido. Lanyon [129] estudió la influencia de la forma de trabajo del hueso en el desarrollo de la curvatura del mismo mediante experimentos en tibias de rata, probando que la presión ejercida por la musculatura circundante ante una actividad normal provocaba un aplanamiento en la superficie del hueso. En el caso de la tibia, la acción de los músculos que rodean la diáfisis originaban la forma triangular de dicho hueso. Otros estudios similares han llegado a la misma conclusión en niños [192], humanos adultos [145],

perros [58], gatos [159] e incluso en elefantes [213]. Lanyon y Rubin realizaron una serie de experimentos en pavos [131] y gallos [206] que demostraban la actividad remodelatoria en casos de desuso, tanto por aumento de la porosidad (remodelación ósea interna) como por aumento del diámetro del endosteo (remodelación ósea externa). Estos mismos autores estudiaron el tipo de estímulo mecánico que controlaba el proceso de remodelación [207], llegando a la conclusión de que era el nivel de deformación el que lo controlaba. Así mismo comprobaron que el valor del estímulo de equilibrio con el cual el tejido no sufría adaptación cambiaba en función del hueso e incluso de la zona del mismo. Leichter y cols. [137] realizaron un experimento con humanos: midieron la densidad del tejido óseo a un grupo de reclutas (18-21 años) antes y después de un programa de entrenamiento de 14 semanas, demostrando que se podían lograr incrementos significativos en la densidad ósea del hueso (alrededor de un 7.5 %) en un período relativamente tan corto.

En comparación con las numerosas evidencias empíricas del proceso de remodelación ósea, el modelado matemático de dicho proceso aún no ha sido capaz de reflejar todos los procesos involucrados en esta actividad. Sin embargo, grandes avances se han hecho desde que el propio Wolff comenzara a caracterizar este comportamiento con ecuaciones matemáticas. A continuación se presentan algunos de ellos, aunque en los capítulos 5 y 6 se hará una revisión histórica en profundidad de los más importantes.

1.1.2. Modelos matemáticos de remodelación ósea. Revisión histórica

Los primeros modelos matemáticos del proceso de remodelación aparecen conjuntamente con los primeros computadores. Uno de ellos fue el propuesto por Pauwels [186], que propuso la tensión local como magnitud que regulaba el proceso de remodelación, postulando la existencia de una tensión óptima a la cual no se producía remodelación. Kummer [127] también propuso un modelo parecido al de Pauwels, formulando matemáticamente la relación tensión/cambio de masa mediante una ecuación cúbica.

Cowin y Hegedus [40] proponían un modelo continuo para el tejido óseo como un material poroelástico, con una fase sólida (matriz ósea) rodeada por un fluido (médula ósea) que intercambian masa, cambiando así la composición y, por tanto, las propiedades del tejido. En un trabajo posterior Firoozbakhsh y Cowin [62] ampliaban el modelo a más casos de carga e incluían el efecto de la remodelación ósea externa. El propio Cowin [37] fue también el primero en proponer un modelo de comportamiento mecánico para el tejido esponjoso a través del *fabric tensor*.

Carter [30], ahondando en las ideas de Pauwels y Kummer, propuso la existencia de una magnitud que el hueso intenta mantener en equilibrio homeostático, en cuyo caso no existía remodelación ósea. Él es el primero en aproximarse a la idea de estímulo mecánico, que en su caso postuló como dependiente de la historia de carga reciente. También Carter intentó modelar el comportamiento del tejido trabecular mediante una definición análoga a la del estímulo mecánico, pero que en este caso era una medida vectorial y no escalar [31]. El trabajo de Huiskes y cols. [105] supuso una novedad al proponer que fuera la deformación (y no la tensión como en modelos anteriores) la que jugaba el papel determinante en la actividad remodelatoria. Huiskes, además, introdujo el concepto de “zona muerta” o de equilibrio en la cual, ante variaciones pequeñas del estímulo, no se producía remodelación.

Con todo lo anterior como base, Beaupré y cols. [6, 7] elaboraron un modelo isótropo de remodelación ósea conocido como *modelo de remodelación ósea interna isótropa de Stanford* en el que, utilizando la historia de carga tal y como propone Carter, evaluaban el estímulo mecánico y planteaban una ley de evolución de la densidad del tejido, la cual consideraban como la variable de estado, a través de una variable llamada velocidad superficial de reabsorción o formación ósea, \dot{r} . Mas tarde Jacobs [109] extendió este modelo al caso anisótropo usando modelos basados en la energía y en las tensiones pero fallidos en cuanto a que no eran capaces de reproducir la anisotropía del hueso de forma razonable. Por este motivo, García-Aznar [75] planteó un modelo propio anisótropo basado en la Mecánica del Daño de forma análoga al caso de materiales inertes en la mecánica clásica.

Todos los modelos de remodelación ósea expuestos hasta ahora tienen una cosa en común: son todos modelos del tipo estímulo-respuesta, en los que solo se cuantifica dicha respuesta sin llegar a modelar cómo se produce a nivel biológico. A este tipo de modelos se les conoce como *fenomenológicos*.

En la literatura existe otro gran grupo de modelos de remodelación ósea en los que sí se intenta modelar los procesos biológicos internos que llevan a las células óseas a reabsorber o formar tejido ante un determinado estímulo. A estos modelos se les conoce como *mecanobiológicos*.

Uno de los primeros modelos que cuantificaba la actividad celular fue el modelo de adaptación ósea de hueso esponjoso de Huiskes y cols. [104]. La magnitud que controla el proceso según estos autores era la velocidad de variación de la densidad de energía de deformación, la cual era transmitida por los osteocitos hasta las células de borde, situadas sobre la superficie libre del tejido. Era precisamente la elección de esta variable la que dificultaba la aplicabilidad de este modelo, ya que requería de modelos microscópicos que lo

hacían muy costoso computacionalmente.

Hernandez [94] tomó como punto de partida el algoritmo de remodelación ósea interna isótropa de Stanford, que es un modelo fenomenológico, y adaptó la ecuación fundamental de cambio de densidad para tener en cuenta los procesos biológicos implicados. Hernandez, a diferencia de Huiskes, sí tenía en cuenta la actividad de la BMU en su conjunto, la secuencia ARF de remodelación interna y la mineralización posterior del tejido formado. Además, aplicaba su modelo tanto a tejido cortical como trabecular. Quizás la mayor limitación del modelo era que la actividad remodelatoria estaba modelada como un proceso puramente biológico, pues el estímulo mecánico se consideraba constante en todo el proceso.

Hazelwood [90], por su parte, sí que tenía en cuenta el estímulo mecánico como magnitud que controla el proceso y postulaba que las BMUs se activaban debido a cargas muy bajas (desuso) o muy altas (daño), aumentando la porosidad del tejido o reparando el daño producido por fatiga.

Taylor y sus colaboradores han desarrollado una intensa labor de investigación sobre el daño en el tejido óseo, que ha dado lugar a numerosas publicaciones [219–222]. En uno de sus modelos, Taylor [219] utilizaba una función de densidad de probabilidad de Weibull, típico del análisis de fiabilidad de materiales, para predecir la posibilidad de fallo por fatiga que puede sufrir un hueso sometido a carga cíclica. En una revisión posterior, Taylor y cols. [220] tenía en cuenta la actividad de las BMU como fuente de reparación del daño acumulado por fatiga. Sin embargo, el caso de desuso no ha sido contemplado por estos autores.

García-Aznar y cols. [76] desarrollaron un modelo isótropo mecanobiológico basado en la actividad de las BMUs que incluía, como novedad fundamental, que no solo la porosidad sino también el daño era una variable a tener en cuenta en la estimación de las propiedades mecánicas del tejido. Así mismo, incluía el efecto de acomodación celular en el tejido vivo: el estímulo mecánico de equilibrio para el cual no se produce remodelación no era constante, sino que se adaptaba al estímulo mecánico al que es sometido el tejido [224]. Esta adaptación se ajusta a la evidencia experimental de que un desuso prolongado no significa una reabsorción completa del tejido a largo plazo, tal y como predecían los anteriores modelos, sino solo una reducción controlada de su masa.

El modelo de García-Aznar y cols. [76], sin embargo, trataba la mineralización del tejido formado de forma aproximada. En dicho modelo, se suponía que todo el tejido formado en un elemento era mineralizado de igual forma a una velocidad que dependería del contenido mineral promedio del elemento. Sin embargo, la velocidad de mineralización del tejido debe depender del tiempo que lleve formado cada porción de osteoide dentro de dicho elemento.

Martínez-Reina y cols. [151], en un trabajo posterior junto con el propio García-Aznar, sí modelaba la mineralización del tejido teniendo en cuenta dicha variabilidad de la velocidad de mineralización dentro del elemento.

Una cosa en común tienen todos los modelos de remodelación expuestos hasta ahora: se centran en la remodelación ósea *interna*. La razón de que casi ninguno de ellos incluya la modelización de la remodelación ósea externa puede estar fundamentada en que dicha adaptación por parte del hueso ocurre mucho menos a menudo. En efecto, es mucho más costosa desde el punto de vista biológico que la remodelación interna: si el hueso necesita aumentar su rigidez, por ejemplo, siempre le resultará mucho más sencillo reabsorber tejido poroso y formar tejido más denso que aumentar su sección, lo cual conllevaría un desplazamiento de los tejidos blandos circundantes, entre otras cosas.

Sin embargo, una cosa es clara en lo que se refiere a la reparación del callo de fractura ósea, objetivo principal de esta tesis: igual de importante es la sustitución del tejido formado durante los primeros días posteriores a la fractura (el cual tiene unas propiedades mecánicas muy deficientes) como la remodelación ósea externa del callo para conseguir la reabsorción del mismo. Entre los pocos modelos anteriores que sí incluían el efecto acoplado de la remodelación ósea interna-externa estaban el de Huiskes [105] y el de García-Aznar [75].

Como ya se comentó anteriormente, Huiskes y cols. [105] plantearon un modelo utilizando la energía de deformación como la variable que controlaba el problema de la remodelación. En dicho modelo, además de dar una ley de evolución del módulo de elasticidad en función de la diferencia entre dicha variable y su valor en el equilibrio, proporcionaban una ley similar (solo cambia el valor de un parámetro) del desplazamiento de la superficie exterior en dirección normal a la misma.

Beaupré y cols. [6, 7], utilizando el modelo isótropo de Stanford, plantearon un modelo combinado de remodelación ósea interna y externa. La variación de las coordenadas de los nodos del contorno se calculaba directamente como la velocidad superficial de remodelación, \dot{r} en dicho modelo.

Fridez y cols. [64, 65] proponían dividir el estímulo mecánico en dos contribuciones, una para cada tipo de remodelación, a través de un parámetro β que debía ser ajustado. Estos autores particularizaron su modelo general al planteado por Huiskes y cols. [105].

García-Aznar [75] utilizaba la idea de Fridez en su modelo combinado. En este caso, en lugar de dividir el estímulo, lo que se dividía en dos partes era la respuesta ósea directamente, es decir, \dot{r} : la velocidad superficial de remodelación ósea interna, \dot{r}_i , y la velocidad superficial de remodelación ósea externa, \dot{r}_e , de modo que $\dot{r} = \dot{r}_i + \dot{r}_e$. El parámetro β utilizado para

el reparto también debía ser ajustado.

Todos los modelos anteriores de remodelación ósea externa comparten una característica común: el estímulo mecánico interno es el que marca, de alguna forma, el movimiento de la superficie exterior del hueso. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, muchos estudios experimentales demuestran que la forma externa de los huesos, en especial los huesos largos de las extremidades, están determinados, en gran medida, por la actividad de la musculatura [58,129,145,159,213], en concreto por la presión que ejerce sobre los huesos. Carpenter y Carter [26] desarrollaron un modelo que incorpora la influencia de este estímulo mecánico superficial en la respuesta remodelatoria. En este modelo, sin embargo, existen una gran cantidad de variables que, ante la imposibilidad de ser medidos directamente, son supuestos por los autores. De este modelo se hablará más en detalle en el capítulo 6.

1.1.3. Composición y propiedades del callo óseo de fractura. Revisión histórica

El estudio de la composición y microestructura del tejido óseo, así como de sus propiedades mecánicas, ha estado presente en la literatura prácticamente desde que se comienza a investigar en biomecánica. Una breve revisión histórica sobre dichos trabajos, especialmente los relacionados con el tejido fibroso que compone el callo óseo de fractura, se muestra a continuación.

En los años 90, una serie de artículos del grupo de investigación dirigido por Palumbo [61,144,195] fueron publicados sobre el estudio de la distribución de osteocitos en diferentes tipos de tejidos óseo, entre ellos el tejido fibroso. Dichos estudios son la base para que, en modelos posteriores, se pudiera cuantificar el nivel de porosidad lacuno-canalicular.

El tejido óseo que aparece durante el crecimiento de los huesos largos presenta similitudes estructurales con el tejido fibroso que aparece en el callo óseo tras una fractura [71, 72, 160, 218]. En este sentido, Su y cols. [218] estudiaron la microestructura, composición y propiedades mecánicas a nivel microscópico en secciones de diáfisis de fémur de fetos humanos de 14 - 26 semanas de gestación.. Observaron una mayor desorganización en las fibrillas de colágeno del tejido óseo de las capas exteriores, mientras que en las interiores dichas fibrillas se disponían, preferentemente, en dirección longitudinal, lo que daba lugar a unas propiedades anisótropas en la diáfisis del fémur. Como consecuencia de dicha observación, en un estudio posterior [217], el propio Su junto con otros colaboradores estudiaron la influencia de la disposición de las fibrillas de colágeno en la organización de los cristales de mineral del tejido, observando que dichos cristales tenían, al igual que el caso del tejido lamelar, forma

de plaquita, aunque con unas dimensiones menores.

Hernandez y cols. [98] también midieron la densidad de osteocitos en el tejido fibroso o “woven bone”, que es el que forma el callo óseo de fractura, obteniendo unos resultados similares a los de Remaggi y cols. [195].

Más recientemente, Morgan y cols. [167] publicaron un artículo en el que exponían algunas cuestiones aún sin resolver sobre la reparación de fracturas óseas: los distintos candidatos que, en distintos trabajos, habían sido propuestos como conductores del proceso de remodelación ósea del callo de fractura (presión hidrostática, flujo de fluido, deformación a cortante, etc.), el modo en el que las señales necesarias para el proceso de reparación eran transmitidas, etc. Una de estas cuestiones era la determinación de las propiedades mecánicas del tejido óseo del callo, y en dos trabajos posteriores en ratas, Leong y Morgan [138, 139] realizaron medidas del módulo elástico del callo óseo mediante indentación y su correlación con el contenido mineral.

Gardner y cols. [77] estimaron las propiedades mecánicas del callo óseo *in vivo* midiendo el valor de la atenuación de los rayos X en la zona del callo en radiografías digitalizadas de fracturas en humanos.

En cuanto a los modelos de comportamiento del tejido óseo, muchos son los autores que, en los últimos años, han desarrollado distintos modelos micromecánicos. Sin embargo, hasta donde sabemos, ninguno específico para describir el comportamiento mecánico del tejido óseo fibroso.

Algunos de los autores que estudiaban el tejido lamelar, concretamente el tejido cortical, usaban técnicas de homogeneización e incluso utilizaban un enfoque multiescala [49, 52, 79, 123, 188, 210], aunque no daban una descripción completa de la microestructura jerarquizada propia de dicho tejido. El tejido cortical se caracteriza, como se verá en el capítulo 2, por tener una alta organización desde la escala nano (constituyentes básicos) hasta la escala micro (lamela y osteona). Esta organización tan característica sí era tratada de manera más detallada por dos grupos de investigadores principalmente: el de Hellmich [66, 92, 93] y el de Cowin [246, 247].

Posteriormente, Martínez-Reina y cols. [150] desarrollaron un modelo micromecánico multiescala del tejido cortical a partir del modelo de Yoon y Cowin [246, 247] en el que se incluía la variabilidad del contenido de mineral del tejido a la hora de estimar las propiedades de los distintos constituyentes del tejido cortical.

1.2. Objetivos fundamentales de la tesis

De la revisión histórica realizada anteriormente se desprende que tanto la remodelación ósea externa como el modelado del comportamiento micromecánico del callo óseo de fractura han sido dos temas a los que se les ha prestado relativamente poca atención por parte de los científicos. En lo que a la remodelación externa se refiere, la razón de esta ausencia de trabajos científicos puede estar fundamentada en que este proceso supone un caso anormal en la actividad del tejido óseo maduro de un individuo adulto. En efecto, la adaptación ósea mayoritaria que se produce en el hueso en estos casos es de índole interna, con modificación de las propiedades y/o estructura interna del tejido pero no de la forma externa del hueso.

En cuanto al modelado del comportamiento del tejido óseo fibroso para la estimación de sus propiedades, varios aspectos deben ser tenidos en cuenta. Por un lado, el callo óseo de fractura no es un tejido fácil de estudiar, pues se trata de una estructura compleja compuesta por varios tipos de tejido óseo de distinta naturaleza (principalmente tejido óseo fibroso, pero también tejido cartilaginoso). Esto se traduce en una alta heterogeneidad en el callo, tanto en su composición como en sus propiedades. Por otro lado, se trata de un tejido de corta duración, el cual va a sufrir cambios sustanciales tanto interna como externamente en un período relativamente corto, entre 10 y 20 semanas [175].

Con el fin de intentar dar respuesta a estas dos grandes cuestiones, los objetivos de esta tesis pueden dividirse en dos bloques: por un lado la obtención de un modelo micromecánico para estimar las propiedades del tejido óseo fibroso, y por otro lado el desarrollo de modelos combinados de remodelación ósea interna y externa capaces de simular los procesos mecánicos y biológicos que se producen en la actividad remodelatoria de dicho callo de fractura. Los objetivos principales de esta tesis son:

- Conocer la composición y la estructura interna del tejido óseo fibroso.
- Desarrollar un modelo micromecánico capaz de estimar las propiedades mecánicas del tejido óseo fibroso a partir de la composición y estructura del mismo.
- Comprobar la bondad de distintos modelos de remodelación ósea interna existentes para el caso de la remodelación del callo óseo de fractura.
- Diseñar un modelo de remodelación ósea externa fenomenológico que incluya la carga superficial que los músculos ejercen sobre el hueso como una variable del modelo e integrarlo en un modelo conjunto de remodelación ósea interna y externa.

- Estimar la variación de dicha carga superficial por la existencia de un calo óseo de fractura.
- Simular numéricamente el proceso completo de remodelación ósea del calo óseo de fractura: estimar las propiedades del calo óseo utilizando el modelo micromecánico, incluir dichas propiedades en una malla de elementos finitos real del hueso y el calo de fractura, y simular la remodelación ósea interna y externa que se produce.

1.3. Descripción de la tesis

A continuación se realiza una breve descripción de los distintos capítulos que conforman este trabajo.

El capítulo 2 sirve de introducción teórica a la componente biológica del trabajo. Se hará una descripción de la biología ósea implicada en el proceso de remodelación ósea y se comentarán las distintas microestructuras presentes en el hueso, su composición y su importancia en las propiedades finales. Así mismo se explicará brevemente cómo se comporta el hueso desde un punto de vista mecánico.

En el capítulo 3 se describen las medidas experimentales sobre muestras de tejido óseo que han sido realizadas para conocer la composición del mismo. Cualquier tejido óseo esta compuesto, principalmente, de mineral de calcio, colágeno y agua en distintas proporciones. El cambio en esta composición, junto con la estructura particular del tejido, afectará a las propiedades mecánicas de dicho tejido.

Una vez conocida la composición exacta del tejido, es posible desarrollar un modelo micromecánico del tejido existente en el calo óseo conocido como tejido óseo fibroso o *woven bone* para la estimación de sus propiedades mecánicas, que será realizado en el capítulo 4.

Una vez que se dispone de una estimación de las propiedades del tejido óseo fibroso es el momento de trabajar con el posterior proceso de remodelación ósea. Los modelos de remodelación ósea pueden dividirse en dos grupos en función de la forma de abordar el problema: los modelos fenomenológicos y los modelos mecanobiológicos. El capítulo 5 se centra en el primer grupo, que pretende modelar el problema como una simple “caja negra” en la que un determinado estímulo mecánico produce una actividad remodelatoria que provoca cambios en la rigidez del tejido. Tras una breve revisión histórica de estos modelos se detallará el que sirve de base para este capítulo, el modelo isótropo de Stanford, así como un modelo anisótropo basado en la mecánica del daño. También se explicará el modelo de remodelación ósea externa utilizado junto con este modelo fenomenológico. Los

resultados de estos modelos son analizados en esta capítulo y se explicará por qué este tipo de modelos no funciona adecuadamente para la mayoría de las aplicaciones.

El capítulo 6 está dedicado al otro grupo de modelos de remodelación: los modelos mecanobiológicos. A diferencia de los modelos fenomenológicos, estos tratan de comprender y modelar los procesos biológicos que tienen lugar en la remodelación: la detección por parte del tejido del estímulo mecánico, la posterior actividad celular, el proceso de mineralización del tejido, etc. Todo eso lleva aparejado un gran número de parámetros biológicos, algunos de los cuales serán tratados en profundidad. Además de esto, en este capítulo se detalla el modelo de remodelación ósea externa fenomenológico desarrollado en esta tesis y su implementación junto con el modelo mecanobiológico expuesto. En el capítulo 6 también se presentarán los resultados de distintas simulaciones realizadas sobre el modelo combinado propuesto que sirven para validar el uso de este modelo en aplicaciones sencillas.

A continuación, en el capítulo 7 y una vez caracterizado convenientemente el modelo combinado en el capítulo anterior, se utiliza dicho modelo de remodelación interna y externa como herramienta para la simulación del proceso de remodelación ósea de un callo óseo de fractura.

Por último, en el capítulo 8 se extraerán una serie de conclusiones finales, se enumerarán las aportaciones originales más importantes que proporciona esta tesis y se propondrán distintas líneas de investigación a desarrollar en el futuro.

Una serie de anexos han sido incluidos al final del trabajo como complemento a algunos de los aspectos mencionados en los distintos capítulos de esta tesis.

Capítulo 2

Estructura, composición y propiedades del hueso

2.1. Introducción

El reino animal se caracteriza, entre otras cosas, por su capacidad para la locomoción. Dentro del reino animal, los animales vertebrados constituyen un importante y numeroso grupo. El esqueleto de los animales vertebrados está formado por un sistema de elementos rígidos (huesos) unidos entre sí mediante las articulaciones. El esqueleto humano adulto está compuesto por 206 huesos, aunque en niños, y más aún en recién nacidos, este número es mayor. El motivo es que algunos huesos están inicialmente separados en trozos y unidos entre sí por cartílago para facilitar la salida del niño por el canal del parto. Con el crecimiento dicho cartílago se osificará mediante osificación endocondral. Sobre los huesos actúa el sistema muscular aportando movilidad a estos. Las principales funciones del esqueleto son:

- (a) Conformar un soporte para la inserción de los músculos para formar conjuntamente el aparato locomotor.
- (b) Sirve de protección para los órganos internos del individuo, los cuales son esenciales para la vida.
- (c) Actúa como reserva de la médula ósea, fuente para el organismo de los globulos rojos y blancos.
- (d) Actúa como reservorio de calcio.

Por todo ello, es normal la gran variedad de tipos de huesos que existen, puesto que cada uno puede tener una o varias de las funciones anteriores. Por ejemplo, el fémur es esencial para el aparato locomotor de los mamíferos, pero también destaca su importancia como almacén de células sanguíneas.

2.2. Estructura del tejido óseo

En la fig. 2.1 se diferencian las partes principales de un hueso largo, que son los que soportan las mayores cargas. A través de un corte longitudinal desde cada uno de los extremos hasta el centro del hueso se pueden distinguir 4 zonas distintas: la epífisis, donde se articula con otros huesos a través del cartílago articular, la placa epifisaria, responsable del crecimiento longitudinal de los huesos largos por osificación endocondral, la metáfisis, también involucrada en el proceso del crecimiento óseo, y la diáfisis, la zona central del hueso que une ambos extremos. Transversalmente se observan 3 zonas: el periosteo, la capa exterior del hueso, el endosteo, la capa que recubre el tejido óseo por el interior, y la cavidad medular, el hueco que recorre la diáfisis en donde se encuentra la médula ósea amarilla.

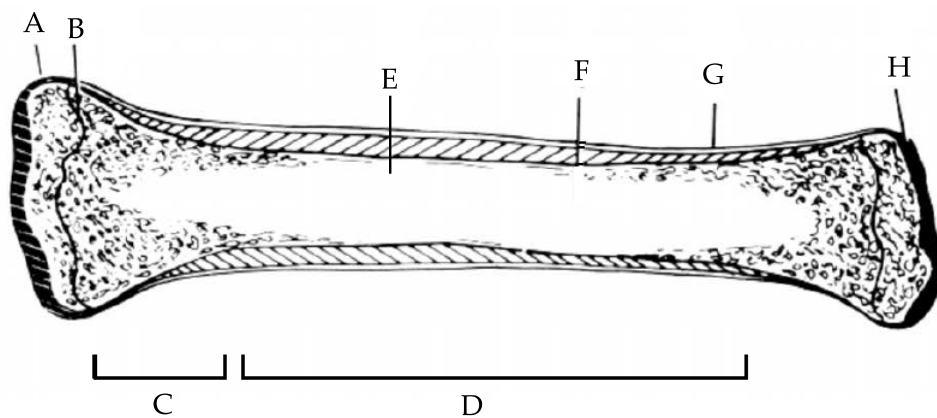


Figura 2.1: Partes de un hueso largo. A: Epífisis. B: Placa epifisaria. C: Metáfisis. D: Diáfisis. E: Cavidad medular. F: Endosteo. G: Periosteo. H: Cartílago articular. Adaptado de Fung [73].

Existen varias formas de clasificar los huesos: en función de la forma externa (largos, cortos, planos), de cómo se forman (hueso primario o hueso secundario), del tipo de tejido que lo componen (cortical o trabecular), etc. Atendiendo a esta última clasificación:

- **Cortical o compacto:** posee una porosidad baja (aproximadamente un 10 %), y con-

forma el 80 % del esqueleto humano. Se encuentra en la zona central de los huesos largos, así como recubriendo el hueso trabecular de los huesos largos, cortos y planos. Se estructura a través de las osteonas, cilindros longitudinales formados por lamelas (placas formadas por fibras de colágeno y mineral) alrededor del canal de Havers que contiene vasos sanguíneos y nervios. Además de estos canales existen otros transversales, los canales de Volkman, que conectan los canales de Havers entre sí y con el periosteo.

- **Trabecular o esponjoso:** posee una porosidad alta (entre un 50 y un 90 %). Se encuentra en los extremos de los huesos largos y en los huesos cortos y planos. Se estructura a través de una red de celdas tridimensionales de material óseo que se llaman trabéculas, que le confieren ese aspecto esponjoso característico. Dichas trabéculas se disponen según la dirección de la carga para trabajar de un modo más eficaz.

En la fig. 2.2 se puede apreciar la sección de un hueso largo, donde se distinguen los dos tipos de hueso comentados, así como las estructuras internas del mismo.

2.3. Composición del tejido óseo

El tejido óseo está compuesto por diferentes tipos de células óseas y una matriz extracelular mineralizada que le confiere a este tejido su dureza.

2.3.1. Matriz extracelular

La matriz extracelular es la principal responsable de las propiedades mecánicas del tejido óseo. Está compuesta principalmente por una fase mineral (cristales de hidroxiapatita, que representa aproximadamente el 70 % del peso), fase orgánica (en su mayoría fibras de colágeno tipo I, representando el 20 % del peso) y agua (10 % del peso). Además, hay que tener en cuenta que la matriz extracelular no es compacta, sino que posee poros rellenos de médula ósea.

- **Fase mineral:** está compuesta por cristales puros de hidroxiapatita, $Ca_5(PO_4)_3OH$, con impurezas sustituyendo algunos de los iones de su formulación. Dichos cristales tienen forma hexagonal, pero al agruparse con otros forman cristales con geometría ortogonal de dimensiones medias de $25 \times 50 \text{ nm}$ [198,235,254] (aunque el rango es muy grande, $10 - 100 \text{ nm}$ [141,201]), mientras que el espesor es de $2 - 3 \text{ nm}$ [141] (fig. 2.3.a).

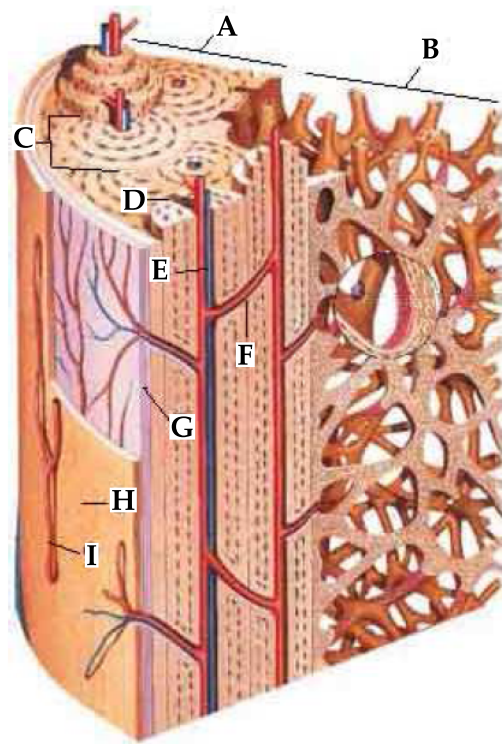


Figura 2.2: Sección de un hueso largo. A: Hueso cortical. B: Hueso trabecular. C: Osteona. D: Canal de Havers. E: Vasos sanguíneos. F: Canal de Volkman. G: Lamelas. H: Periosteo. I: Vasos sanguíneos y nervios. Adaptado de Kahle [116]

- **Fase orgánica:** se trata principalmente de colágeno tipo I, aunque también contiene pequeñas cantidades de colágeno tipo V y XII y otras proteínas. Se agrupan en fibras formadas por una triple hélice a derechas de cadenas (cada cadena está formada por una triple hélice a izquierdas de polipéptidos) de 300 nm de largo y 1.5 nm de diámetro, y se agrupan dejando un hueco de unos 40 nm y un solape con la siguiente fibra de 27 nm [102] (fig. 2.3.b).

La caracterización de la composición volumétrica del tejido es muy importante, y especialmente de la matriz extracelular, pues es la que confiere al hueso sus propiedades mecánicas. Como ya se ha dicho, el tejido óseo contiene poros, por lo que el volumen total del hueso, V_T , se descompone en el volumen de matriz ósea compacta, V_b , y volumen de poros, V_v ¹:

¹A lo largo de todo este trabajo se ha utilizado la misma notación para distinguir las variables extensivas, en mayúsculas, de las intensivas, en minúsculas. De esta forma, la masa (o volumen) total de un componente x será M_x (V_x), mientras que la masa (volumen) de dicho componente por unidad de masa (volumen) de

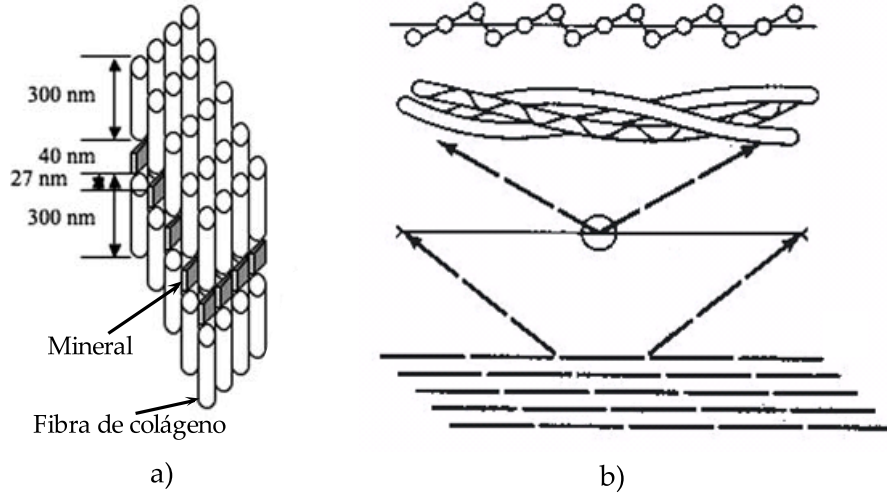


Figura 2.3: Organización de la matriz extracelular: a) Fase mineral (adaptado de Yoon y Cowin [247]), b) Fase orgánica.

$$V_T = V_b + V_v \quad (2.1)$$

A partir de esta definición se pueden calcular las fracciones volumétricas de hueso compacto, v_b , y la fracción volumétrica de poros o porosidad, p , como:

$$v_b = \frac{V_b}{V_T} \quad (2.2a)$$

$$p = \frac{V_v}{V_T} = 1 - v_b \quad (2.2b)$$

La composición volumétrica de la matriz ósea se describe con las siguientes ecuaciones:

$$V_h + V_c + V_w = V_b \quad (2.3a)$$

$$\left. \begin{aligned} v_h &= \frac{V_h}{V_b} \\ v_c &= \frac{V_c}{V_b} \\ v_w &= \frac{V_w}{V_b} \end{aligned} \right\} \Rightarrow v_h + v_c + v_w = 1 \quad (2.3b)$$

donde V_x es el volumen del componente x (mineral h , colágeno c y agua w) y v_x es la fracción volumétrica de dicho componente en el tejido. De la misma forma, para la composición tejido o fracción másica (volumétrica) será m_x (v_x).

másica de la matriz ósea:

$$M_h + M_c + M_w = M_b \quad (2.4a)$$

$$\left. \begin{aligned} m_h &= \frac{M_h}{M_b} \\ m_c &= \frac{M_c}{M_b} \\ m_w &= \frac{M_w}{M_b} \end{aligned} \right\} \Rightarrow m_h + m_c + m_w = 1 \quad (2.4b)$$

donde M_b es la masa de tejido y M_x y m_x son las masas y fracciones másicas del compuesto x en el tejido, respectivamente.

La densidad del tejido, ρ_b , será por tanto:

$$\rho_b = \frac{M_b}{V_b} = \frac{M_b}{\frac{M_h}{\rho_h} + \frac{M_c}{\rho_c} + \frac{M_w}{\rho_w}} = \frac{1}{\frac{m_h}{\rho_h} + \frac{m_c}{\rho_c} + \frac{m_w}{\rho_w}} \quad (2.5)$$

donde ρ_x es la densidad del compuesto x en el tejido. Por otro lado se tiene, a partir de la definición intrínseca de la variable relativa respecto a la variable absoluta, lo siguiente:

$$\left. \begin{aligned} M_x &= m_x M_b \\ M_x &= \rho_x V_x = \rho_x v_x V_b \end{aligned} \right\} \Rightarrow v_x = m_x \frac{M_b}{V_b \rho_x} = m_x \frac{\rho_b}{\rho_x} \quad (2.6)$$

Sustituyendo la ec. (2.5) en (2.6) se tiene una expresión que relaciona el contenido en masa de cada componente del tejido con su contenido en volumen a través de las densidades de sus distintos compuestos:

$$v_x = \frac{m_x}{\rho_x \left(\frac{m_h}{\rho_h} + \frac{m_c}{\rho_c} + \frac{m_w}{\rho_w} \right)} \quad \text{para } x = h, c, w \quad (2.7)$$

La fracción de ceniza es un parámetro que caracteriza el grado de mineralización del tejido y, por tanto, las propiedades mecánicas. En capítulos posteriores se hará un uso intensivo de esta variable. Baste ahora con conocer su definición formal, esto es, la fracción másica de cenizas en una muestra seca, que para el caso del tejido óseo será la masa de mineral dividida por la suma de la masa de mineral y la masa de colágeno, es decir, eliminando el agua:

$$\alpha = \frac{M_h}{M_h + M_c} = \frac{V_h \rho_h}{V_h \rho_h + V_c \rho_c} = \frac{v_h \rho_h}{v_h \rho_h + v_c \rho_c} \quad (2.8)$$

donde $\rho_h = 3.12 \text{ g/cm}^3$ y $\rho_c = 1.43 \text{ g/cm}^3$ son, respectivamente, las densidades del mineral y del colágeno [134].

2.3.2. Tipos de células óseas y su función

Las células óseas son las encargadas de proporcionar al hueso su capacidad de remodelación. Así, el hueso reconoce de alguna forma dónde es necesario cambiar sus propiedades mecánicas o su forma (por un defecto, por ejemplo) debido a las cargas a las que es sometido y desencadena una serie de señales bioquímicas que activan las células encargadas del proceso remodelatorio. Existen 4 tipos diferentes de células óseas que se aprecian en la fig. 2.4, cada una con un rol concreto en este proceso:

- **Osteoclastos:** son células multinucleadas cuya misión es la de reabsorber el tejido óseo, tanto el dañado para su posterior reparación, como el que no soporta carga. Son producidas por la médula ósea, y tienen un borde rugoso en contacto con la matriz ósea donde segrega ácidos que hacen disminuir el pH y disuelven la fase mineral del tejido [21]. A continuación reabsorben la fase orgánica con la acción de enzimas, avanzando hacia el interior del tejido a una velocidad de decenas de micras al día [148]. Al finalizar la reabsorción reciben una señal de tipo bioquímica y sufren apoptosis (suicidio celular programado).
- **Osteoblastos:** son células mononucleadas cuya misión es la de formar la fase orgánica del tejido: el osteoide. No forman mineral, este aparece durante la fase de mineralización desplazando el agua del tejido. Los osteoblastos son producidos tanto en la médula ósea como en la capa interna del periosteo bajo ciertos niveles de estímulo mecánico [148]. Siguen a los osteoclastos (siguiendo una señal bioquímica) [187] rellenando la cavidad de reabsorción con osteoide a una velocidad aproximada de $1\text{ }\mu\text{m/día}$ [148]. Una vez completada su misión pueden sufrir apoptosis o diferenciarse a osteocitos o a células de borde.
- **Osteocitos:** son osteoblastos que han quedado atrapados dentro de la matriz ósea. Al diferenciarse cambian su forma y aparecen unas ramificaciones que ocupan los túneles de la matriz y les permite conectarse entre sí y con las células de borde. Mas del 90 % de las células óseas son osteocitos, y tienen un papel fundamental en la transmisión de señales en el tejido óseo [163, 191].
- **Células de borde:** son osteoblastos que han finalizado su misión de segregación de osteoide en la superficie de la matriz ósea, por lo que se diferencian y cambian su forma a una más plana y alargada, cubriendo toda la matriz. Su misión principal es la de servir de control de la remodelación, iniciándola. Además sirven como protección de

la matriz ósea frente al ataque de agentes químicos existentes en la sangre.

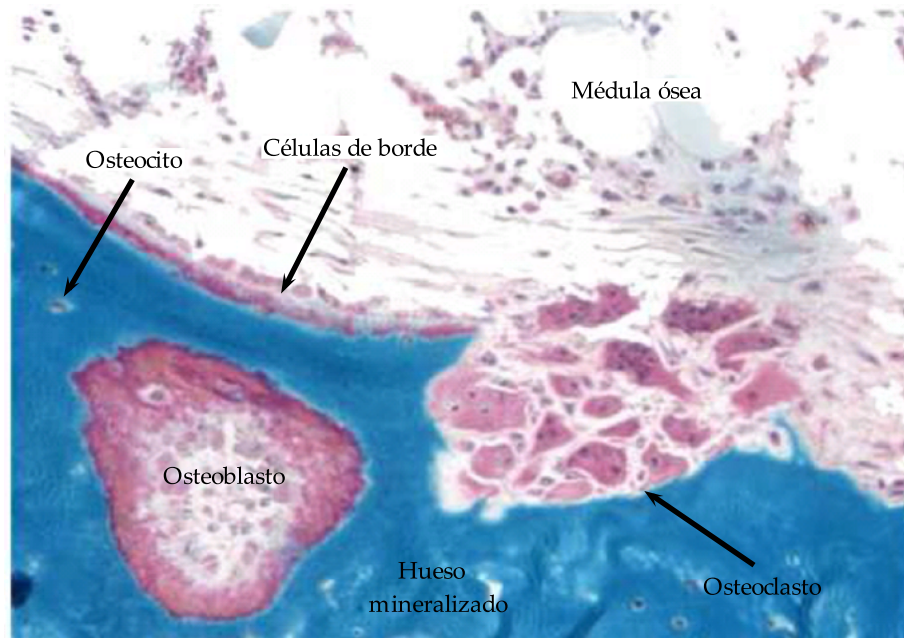


Figura 2.4: Micrografía donde se diferencian las 4 células óseas. El osteoclasto multinucleado ha comenzado a disolver el hueso mineralizado, mientras que un osteoblasto antiguo está terminando de depositar osteoide. Se pueden apreciar los osteocitos diseminados por todo el tejido óseo, así como las células de borde que lo recubren a excepción de la zona donde actúa el osteoclasto. Tomada de [3]

2.4. Morfología del fémur

Aunque todo lo contenido en este capítulo es válido para cualquier hueso del esqueleto humano, las simulaciones de remodelación ósea se harán posteriormente en modelos de elementos finitos de un fémur humano. Por tanto se hace indispensable conocer algunas nociones básicas de la anatomía de este hueso (fig. 2.5).

El fémur es el hueso más largo del cuerpo humano. Se articula en su extremo distal con la tibia, a través de la articulación de la rodilla, y en su extremo proximal con la pelvis (hueso ilíaco), a través de la articulación de la cadera. Con el sujeto de pie en posición vertical se encuentra ligeramente inclinado, de arriba a abajo y de fuera hacia dentro. Además presenta una torsión a lo largo de su eje longitudinal.

Se distingue un cuerpo central o diáfisis y dos extremos o epífisis.

- **Epífisis superior:** en ella se aprecia una protuberancia aproximadamente esférica conocida como *cabeza* del fémur, que sirve de apoyo articular con la cadera. Esta cabeza está conectada al resto de la epífisis por medio del *cuello*. Además se distinguen otras dos protuberancias más pequeñas, el *trocánter mayor* y el *trocánter menor*, que sirven de punto de inserción para diversos músculos.
- **Epífisis inferior:** se divide en dos protuberancias laterales de similar tamaño, el *cóndilo lateral* y el *cóndilo medial*, separados entre ellos por una depresión articular. En la superficie inferior de ambos cóndilos es donde se produce la articulación con la tibia.

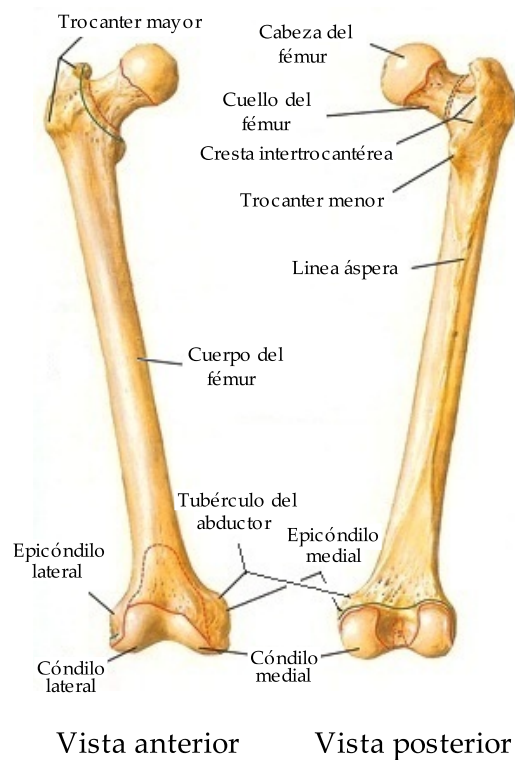


Figura 2.5: Fémur humano derecho.

Como en todos los huesos largos, la diáfisis del fémur tiene estructura tubular y está compuesta por una capa externa de tejido cortical, limitada por el periosteo que la protege del exterior y por el endosteo que la protege del ataque de agentes químicos que contiene

la médula ósea. Esta se encuentra en el hueco interior de la diáfisis, denominado cavidad medular. A efectos del modelo de elementos finitos el fémur se considerará hueco en su zona central, no modelándose la médula ósea. Las epífisis del fémur se componen principalmente de tejido trabecular, rodeado por una fina capa externa de hueso cortical. Las trabéculas se orientan en las direcciones de carga, por lo que en la epífisis proximal se puede observar que dichas trabéculas están prácticamente alineadas con la orientación del cuello del fémur (fig. 2.6).



Figura 2.6: Radiografía de la cabeza de un fémur. Tomado de Skedros y Baucom [214].

2.5. Fractura ósea del fémur

Como ya se ha comentado anteriormente, los huesos tienen, entre otras, la función de proteger los órganos internos y soportar las cargas normales a que está sometido el cuerpo durante la actividad diaria. En el desempeño de estas funciones el tejido óseo puede sufrir una interrupción en su continuidad espacial que se denomina fractura ósea. Dicha fractura puede tener distintos grados de importancia, desde microrroturas o fisuras, en las que solo una pequeña parte del tejido muy localizado sufre daño, quedando el resto del hueso intacto, hasta fracturas en las que el tejido se daña de forma evidente. En este último caso se puede distinguir entre fractura completa o incompleta en función de si la fractura afecta a la sección completa del hueso o no.

El motivo por el cual se produce una fractura puede ser muy diverso, aunque se suele dividir en tres grandes grupos:

- **Por acción directa:** el estado tensional que provoca la fractura es debido a la acción

directa de una fuerza excepcionalmente alta actuando sobre el punto donde se produce la fractura ósea. Por ejemplo: golpear con un objeto contundente sobre un hueso largo.

- **Por acción indirecta:** la carga que provoca la fractura no se aplica directamente en el punto donde esta se produce, sino en un punto alejado de la misma. Es un caso típico de acciones de flexión o torsión de huesos largos, por ejemplo en traumatismos por caídas en los que la acción del suelo en los pies provoca la rotura de los huesos de la pierna sometidos a flexión.
- **Por fatiga:** el estado tensional que provoca la fractura no es de una intensidad anormal, sino que la acción repetida y continuada en el tiempo va produciendo microgrietas que van dañando progresivamente el tejido y producen finalmente la rotura. Normalmente dichas microgrietas son reparadas por la actividad remodelatoria normal del tejido antes de llegar a la fractura. Sin embargo, en casos de enfermedad, desuso del tejido o simplemente por falta de tiempo, dicha remodelación ósea puede ser insuficiente y una pequeña sobrecarga adicional puede producir la fractura.

En el caso particular de esta tesis se está interesado en lo que ocurre después de una fractura de fémur a nivel diafisario, aunque igualmente sería válido para otro hueso largo. A la fractura le sigue un proceso de reparación en el que, a lo largo de distintas fases, el fémur recupera sus propiedades y forma [16, 18, 87, 211, 229, 230]:

A) Fase reactiva

1. Desde el momento en el que se produce la fractura, los vasos sanguíneos dañados causan un hematoma. Esta fase suele ser dolorosa y estar acompañada de inflamación en la zona dañada.
2. Conforme las células sanguíneas van muriendo [17, 18], los fibroblastos sobreviven y comienzan a multiplicarse formando un agregado celular que, junto con pequeños vasos sanguíneos, forman el tejido granular [87].

B) Fase reparativa

3. Comienzan a aparecer los primeros signos de osificación: las células de los extremos distal y proximal de la fractura comienzan a diferenciarse en condroblastos y osteoblastos para formar el callo óseo de fractura. Este abultamiento de tejido fibrocartilaginoso termina cerrando la fractura y mineralizándose, restaurando, en parte, la rigidez original [16].

4. A continuación el tejido fibroso es reemplazado por tejido lamelar: la matriz mineralizada es penetrada por pequeños vasos sanguíneos, que transportan los osteoblastos que inician la formación de tejido lamelar sobre la matriz ósea [16, 18, 87]. De este modo la rigidez de la zona aumenta.

C) Fase remodelatoria

5. Finalmente tiene lugar la fase de remodelación. El callo sufre una adaptación de su estructura interna y de su forma exterior, y por lo tanto también de sus propiedades mecánicas. Las trabéculas son sustituidas por tejido óseo compacto, formándose hueso cortical para, finalmente, alcanzar unas características similares a las que tenía antes de la fractura.

El callo de fractura formado suele tener una sección mayor que la del hueso original, ya que rigideces menores, como la del callo, requieren secciones mayores para soportar la misma carga. Dicho callo óseo, que se produce tanto en la zona externa del periosteo como en la interna del endosteo, se identifica por un abultamiento en la zona de la fractura (fig. 2.7). La posterior remodelación ósea cambiará tanto la microestructura y rigidez del callo como su forma.



Figura 2.7: Imagen histológica de una sección longitudinal del callo en formación del metatarso de una oveja. Tomado de Claes y Heigele [34].

2.6. Remodelación ósea

Como ya se ha comentado, el hueso es un material capaz de reparar los defectos que presente su estructura. Pero esta actividad de autoreparación es solo una parte de la gran capacidad de adaptación que posee: el hueso es sensible a las cargas a las que es sometido y adapta su forma y propiedades en consecuencia. A esta capacidad de adaptación se le conoce como remodelación ósea (RO). La remodelación ósea puede dividirse en dos según la parte del hueso donde ocurra:

- **Remodelación ósea interna (ROI):** definida por Frost [69] como *bone remodelling*, tiene lugar en el interior y con ella el hueso adapta su densidad y microestructura y, por tanto, sus propiedades mecánicas.
- **Remodelación ósea externa (ROE):** tiene lugar sobre la superficie del hueso, ya sea el periosteo o el endosteo y con ella el hueso adapta su forma externa. Frost [69] definió este proceso como *bone modelling*.

Ambos procesos, aún siendo distintos, pueden darse simultáneamente y tienen como meta regular el estímulo mecánico del hueso dentro de unos valores moderados: ni tan altos que puedan provocar fracturas no deseadas, ni tan bajos que resulten en un hueso poco cargado y, por tanto, ineficiente desde el punto de vista resistente. A esta regulación se le conoce como principio de auto-optimización de Carter [30]. La remodelación, por tanto, elimina material óseo donde no es necesario y lo deposita donde sí lo es.

La actividad remodelatoria del tejido óseo es una consecuencia directa de la composición celular y microestructura del tejido óseo, por lo que es necesario conocer cómo funciona biológicamente dicho tejido.

2.6.1. Remodelación ósea interna

La remodelación ósea interna supone una compleja sucesión de señales bioquímicas y actividad celular que conlleva primero la reabsorción de hueso (por ser innecesario o por estar dañado) y la posterior formación de tejido nuevo. Este proceso ocurre de manera coordinada gracias a la asociación temporal entre osteoclastos y osteoblastos conocida como *BMU* (Basic Multicellular Unit) [68, 69]. A la secuencia de sucesos que tiene lugar durante el proceso remodelatorio se le conoce como *Secuencia ARF* [181]. Aunque dicha secuencia estrictamente solo contempla 3 fases (activación-reabsorción-formación, de ahí su nombre) suele extenderse para incluir el proceso completo, quedando dividida en 6 fases:

1. *Activación*: Como ya se ha visto, en el tejido óseo existe un entramado de osteocitos conectados entre sí y con las células de borde por medio de ramificaciones. Estas discurren por los canalículos, rodeadas de médula ósea que al fluir riega todo el tejido proveyéndolo de nutrientes. Dichas ramificaciones o filamentos son sensibles a las tensiones tangenciales producidas por dicho flujo [122], el cual fluye a través de los canalículos gracias al estímulo mecánico cíclico que los deforma [22]. Si dicho flujo por los canalículos se interrumpe, bien por falta de estímulo mecánico, bien por la presencia de microgrietas, de menor impedancia que los canalículos y que, por tanto, desvían el flujo, los osteocitos envían una serie de señales bioquímicas a las células de borde para que estas activen una BMU y comience el proceso remodelatorio [163, 190, 191, 226].
2. *Reabsorción*: Las células de borde son las encargadas de comenzar la remodelación. Según la teoría inhibitoria de Martin [147], su tendencia es la de promover la remodelación en todo momento, pero la señal inhibitoria que reciben de los osteocitos se lo impide. Al dejar de sentirla, segregan una sustancia química, el RANK-L, que es detectada por la proteína RANK de los precursores de los osteoclastos, presentes en la médula ósea, provocando su diferenciación y fusión en osteoclastos maduros. Conjuntamente, las células de borde cambian su forma contrayéndose, dejando libre la superficie del hueso a reabsorber por dichos osteoclastos. Estos comienzan la reabsorción del tejido disolviendo la matriz extracelular y formando un túnel hacia el interior en el hueso cortical (fig. 2.8) y un hueco superficial en el hueso trabecular (fig. 2.9).
3. *Inversión*: La formación del nuevo tejido corre a cargo de los osteoblastos, pero la activación de estos no es inmediata. En el ser humano ocurre unos 30 días después de la activación de los osteoclastos. Dado que la actividad de los osteoclastos para terminar de horadar una sección en un determinado punto dura unos 24 días, transcurren aproximadamente 8 días en el período conocido como inversión, durante el cual la superficie del hueso que ha quedado expuesta se prepara para recibir el osteoide que formarán los osteoblastos en la siguiente fase.
4. *Formación*: Los preosteoblastos son formados por diferenciación de células madre mesenquimales y atraídos a las paredes de la cavidad dejada por los osteoclastos por factores químicos. Allí maduran, dando lugar a los osteoblastos que comienzan a depositar osteoide (colágeno y agua) rellenando la cavidad de reabsorción (fig. 2.8 y 2.9). Jaworski y Hooper [114] demostraron que los osteoblastos no avanzan con la BMU, sino que al terminar de rellenar la sección en la que han formado osteoide se diferencian a

osteocitos o a células de borde o sufren apoptosis. En otras secciones del hueso será necesario atraer a otros preosteoblastos. Según Roberts y cols. [199], los preosteoblastos mantienen su población dividiéndose por mitosis antes de diferenciarse a osteoblastos, para lo cual es necesario un cierto nivel de estímulo tal y como confirmaron Barou y cols. [4]. El proceso completo de diferenciación dura 60 días.

5. *Mineralización*: Los osteoblastos solo depositan osteoide, es decir tejido no mineralizado. El mineral comienza a aparecer unos 12 días después de haber sido depositado el osteoide [55, 171], al desplazar al agua contenida en este. Al principio esta mineralización es muy rápida, alcanzándose valores del 70 % [95] del valor de saturación en pocos días [178]. A esta fase del proceso de mineralización se le conoce como *primaria*. A partir de aquí comienza la fase de mineralización *secundaria*, que se define como el tiempo entre el final de la fase primaria y el instante en el que se alcanza el 95 % del valor de saturación [95, 178], y dura entre 6 meses [182] y 2 años [70].
6. *Final de la remodelación*: Los osteoclastos sufren apoptosis y la BMU se detiene. Los osteoblastos terminan de rellenar la cavidad y se diferenciarán a osteocitos o células de borde en función de donde hayan quedado atrapados. Dichas células de borde se encargarán de iniciar una futura BMU en esta zona si fuera necesario. Conviene indicar que la actividad de la BMU termina mucho antes de que el tejido se mineralice por completo, puesto que la vida media de una BMU es de unos 100 días (unos 3 meses).

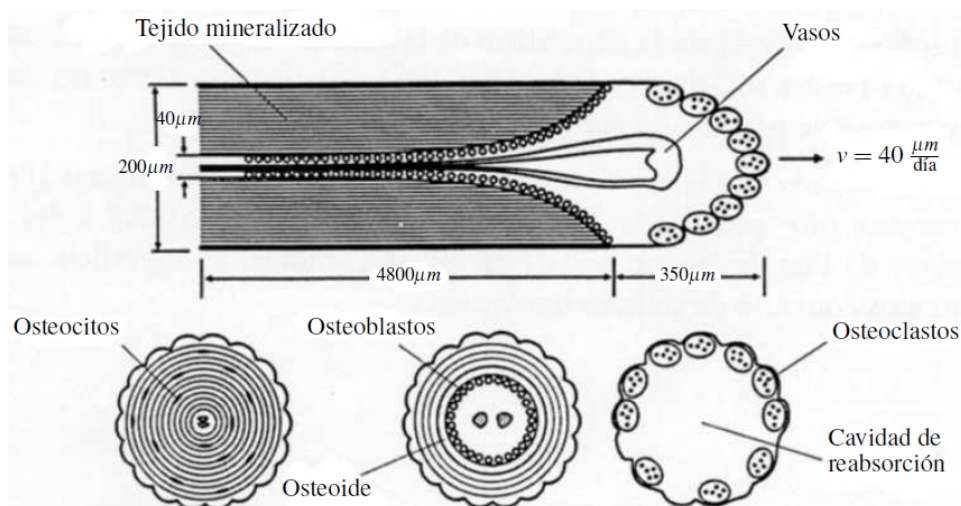


Figura 2.8: BMU en hueso cortical. Adaptado de Fridez [64].

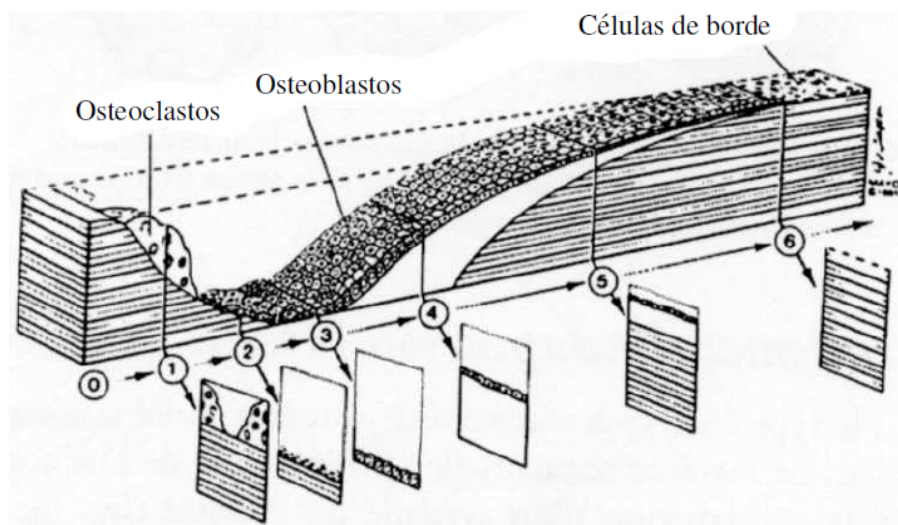


Figura 2.9: BMU en hueso trabecular. Adaptado de Fridez [64].

2.6.2. Remodelación ósea externa

La remodelación ósea externa modifica la morfología del hueso, y por tanto la actividad de osteoclastos y osteoblastos no es secuencial, sino que implica la activación de solo un tipo de estas células en función de las necesidades.

Los osteoclastos y osteoblastos, como ya se ha comentado anteriormente, aparecen sobre la superficie del hueso, ya sea en la capa externa (periosteo o endosteo) o internamente en la superficie de los poros. En ese caso, para que se pueda dar la formación debe existir necesariamente una reabsorción previa, dando lugar a una BMU. Sin embargo, en la superficie externa del hueso es posible tanto la formación como la reabsorción de tejido sin necesidad de una actividad previa, dando lugar a la remodelación ósea externa. En ella la forma del hueso se modifica por la reabsorción del tejido por parte de los osteoclastos y/o la formación por parte de los osteoblastos.

La remodelación ósea externa se puede producir como consecuencia de muchos factores, con o sin mediación de un trauma previo. Algunos de ellos están asociados al propio crecimiento óseo, mientras que en otros la actividad remodelatoria externa se produce con el fin de adaptar el hueso a cambios bruscos en las condiciones de carga del mismo:

- Crecimiento de los huesos largos. Conforme los huesos largos van creciendo es necesario modificar la forma externa del hueso. El alargamiento de dichos huesos se produce, al contrario de lo que se podría esperar, como consecuencia de una actividad celular

interna y no externa. En efecto, el hueso crece por la placa epifisaria, lugar en la que se produce la formación de células óseas que van “empujando” a la epífisis y alargando el hueso. Por tanto, la remodelación ósea externa no interviene en este proceso directamente, aunque sí lo hace como consecuencia del mismo dado que conforme el hueso crece es necesario modificar su diámetro:

- Reducción del diámetro de la metáfisis: conforme el hueso va creciendo longitudinalmente, el tejido que antes formaba parte de la metáfisis va ocupando la zona de la diáfisis (fig. 2.10.a). Como la metáfisis tiene un diámetro mayor que el que tendrá la diáfisis, es necesaria la actividad osteoclástica para reducir su diámetro.
 - Aumento del diámetro de la diáfisis: para mantener la proporción del hueso es necesario que, junto con el crecimiento longitudinal, se produzca un crecimiento radial. Para ello no solo se produce formación en el periosteo por la actividad de los osteoblastos, sino que, además, y con el fin de cumplir con el principio de auto-optimización de Carter, se reduce la masa ósea reabsorbiendo tejido óseo en el endosteo por la actividad de los osteoclastos (fig. 2.10.b).
 - Modificación de la curvatura: durante el crecimiento de los huesos largos es normal que la curvatura del mismo se reduzca, tendiendo el órgano a enderezarse. Para ello existe una acción conjunta de osteoclastos y osteoblastos que reabsorben en la superficie lateral del periosteo y endosteo, y forman en la superficie medial (fig. 2.10.c).
-
- Crecimiento de los huesos planos: en general, la función de los huesos planos es la de proteger los órganos blandos internos del organismo, por ejemplo los huesos del tórax o el cráneo. Si se piensa en este último, el cráneo está formado por distintos huesos que, inicialmente, se encuentran separados. Conforme el individuo va creciendo es necesario el crecimiento de los mismos para albergar un cerebro cada vez mayor. Sin embargo, este crecimiento no solo se da en las líneas de sutura, sino que también es necesario una reabsorción en la capa interna de los huesos y formación en la externa para modificar su curvatura.
 - Respuesta de tipo traumática: en estos casos la modificación de la morfología ósea no se produce por la inevitable necesidad del crecimiento óseo, sino como respuesta del organismo hacia cambios en la forma de trabajar de los huesos, principalmente en el caso de los huesos largos.

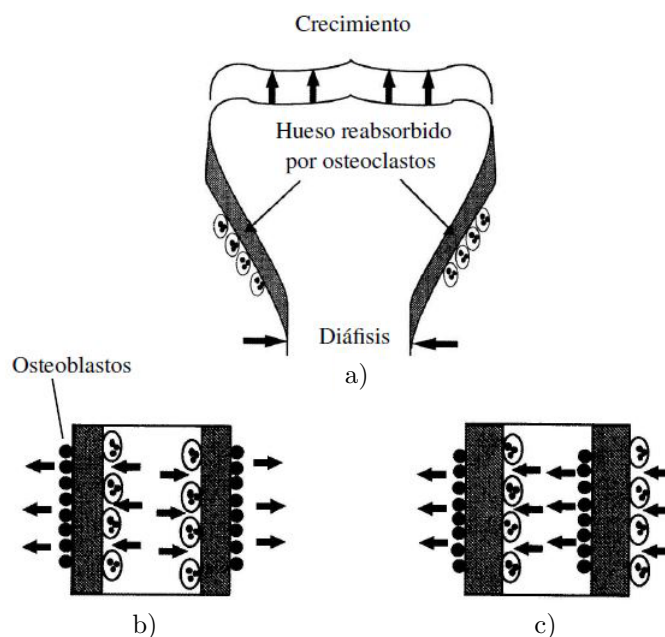


Figura 2.10: Ejemplos de ROE: a) Reducción del diámetro de la metáfisis. b) Aumento del diámetro de la diáfisis. c) Modificación de la curvatura de la diáfisis. Adaptado de Martin y cols. [148].

- **Fractura ósea:** como ya se ha comentado anteriormente, al producirse una fractura, una de las etapas necesarias en la consolidación ósea es la creación de un callo óseo, normalmente de mayor diámetro que el hueso original. Una vez que comienza la remodelación ósea interna, las propiedades mecánicas de dicho tejido cambian, aumentando tanto su rigidez como su resistencia. Por tanto, y para cumplir con el principio de auto-optimización de Carter, ya no es necesario disponer de tanto material óseo maduro, por lo que la sección del callo se reduce por la acción de osteoclastos tanto en el endosteo como en el periosteo.
- **Traumas severos:** El organismo también es capaz de responder a traumatismos severos que involucren una modificación permanente en las condiciones de carga de los huesos. Lanyon y cols. [130] realizaron un experimento que ejemplifica a la perfección este fenómeno (fig. 2.11). Estos autores extirparon el cúbito de la pata delantera izquierda de ovejas adultas y estudiaron el efecto que dicha acción tenía sobre el radio en dicha pata. Observaron que, tras un periodo de 1 año, la sección del radio había aumentado en dirección medial, es decir, hacia el lado del hueso

extirpado (fig. 2.11.b). Además, calcularon el área de la sección transversal de la pata delantera derecha (no osteotomizada) e izquierda (osteotomizada) antes de la extirpación y un año después de la misma (tabla 2.1). Como puede observarse, justo antes de la operación el área del radio en ambas patas eran iguales. Al cumplirse un año desde la extirpación, tanto el radio como el cúbito derecho había aumentado como consecuencia del crecimiento normal del animal. Sin embargo, el crecimiento del radio izquierdo fue mucho mayor, llegando a tener una sección con la misma área que radio y cúbito derecho juntos.

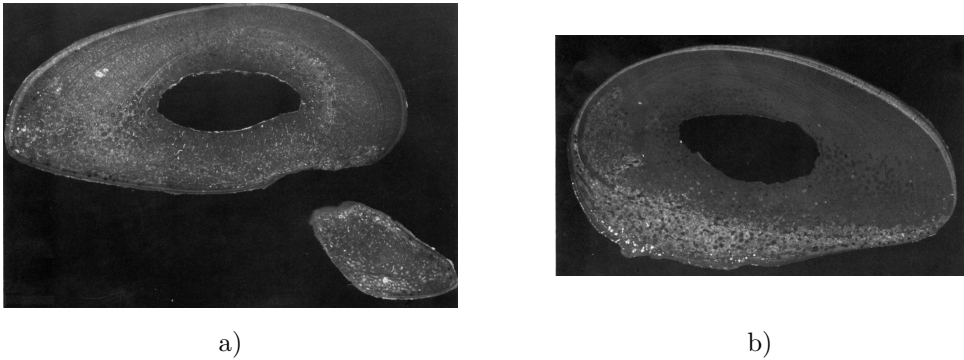


Figura 2.11: a) Sección transversal del radio y cúbito de oveja en una pata sana. b) Sección transversal del radio de oveja tras la extirpación del cúbito. Se pueden apreciar evidentes signos de formación ósea en el cortex inferior. Tomado de Lanyon y cols. [130].

	Área Original (mm^2)			Área 1 año (mm^2)		
	Radio	Cúbito	Total	Radio	Cúbito	Total
No osteotomizada ($n = 3$)	115 ± 6	17 ± 6	133 ± 7	121 ± 6	20 ± 2	141 ± 8
Osteotomizada ($n = 3$)	115 ± 8	-	115 ± 8	141 ± 10	-	141 ± 10

Tabla 2.1: Área de la sección transversal del tejido óseo en el radio y el cúbito (mm^2) para las extremidades osteotomizadas y no osteotomizadas al principio del experimento y después de 1 año de ejercicio. Adaptado de Lanyon y cols. [130].

La remodelación ósea externa responde, por tanto, a dos tipos de estímulos mecánicos, cuyo efecto pueden estar acoplados o no: el estímulo interno o intracortical y el externo o superficial.

Por una parte, al igual que en el caso de la remodelación ósea interna, la proliferación de osteoclastos puede deberse a la existencia de zonas con un estímulo mecánico interno bajo, en las cuales el material puede ser reabsorbido con el fin de conseguir una mayor eficiencia (desaparición del callo óseo de fractura, disminución del diámetro de la epífisis, etc.). Del mismo modo, la formación por parte de los osteoblastos se produce en zonas con un estímulo mecánico alto (aumento del diámetro de la diáfisis, cambios en la curvatura de los huesos largos, etc.).

Por otro lado, la acción de cargas en la superficie del hueso también son capaces, por sí mismas, de iniciar la remodelación ósea externa. Las cargas de tracción producen protuberancias en la superficie de los huesos, como en el caso de los trocánteres del fémur, que sirven como punto de inserción de varios músculos. Así mismo, la compresión también es capaz de modelar externamente el hueso promoviendo la reabsorción. Son muchos los autores que han reportado el efecto que sobre la tibia de muchos invertebrados tiene la acción de los músculos que la rodean, dando lugar una sección transversal con forma triangular [26, 58, 129, 145, 159, 213].

El ejemplo del callo óseo sirve para ilustrar perfectamente el efecto conjunto de un estímulo mecánico interno bajo y un estímulo mecánico superficial de compresión alto, que promueven la reabsorción del callo. Como se ha dicho en párrafos anteriores, una vez que el tejido fibroso del callo es remodelado internamente y sustituido por tejido lamelar maduro con mayor rigidez, la eficiencia del tejido superficial disminuye mucho (no es necesaria tanta cantidad de tejido en esa zona), por lo que los osteoclastos entran en acción reabsorbiéndolo. Pero además de esto, y de forma simultánea, hay que tener en cuenta el efecto de la musculatura circundante: los músculos que rodean al hueso largo se encuentran, en el caso de un hueso sano, comprimiendo la superficie con una determinada carga. Si ahora en dicha superficie existe una protuberancia como la del callo, la presión de los músculos sobre la misma será mayor, aumentando la reabsorción de la zona.

2.7. Propiedades mecánicas

A lo largo de este capítulo se ha puesto de manifiesto la heterogeneidad que existe en cuanto a la composición y microestructura del tejido óseo se refiere. Dependiendo del tipo de hueso, de su función e incluso de la localización específica del tejido óseo dentro del propio órgano, dicho tejido puede presentar características muy diversas. Por ejemplo, el tejido cortical del cúbito y el radio es más resistente y rígido a tracción que el de los huesos de la

pierna, y sin embargo ocurre al contrario si se trata de las propiedades a compresión. Esto está relacionado con la forma de trabajar de uno y otro hueso y pone de manifiesto cómo el hueso optimiza su estructura y composición localmente para mejorar sus propiedades y adaptarlas al tipo de carga a las que se encuentra normalmente sometido. Pero, en general, se puede decir que el hueso es un material heterogéneo, anisótropo y asimétrico. Es heterogéneo porque existe una gran variabilidad en la composición de los distintos tejidos, existiendo una dependencia directa de las propiedades mecánicas con dicha composición; es anisótropo porque presenta comportamientos muy diferentes en función de la dirección; y es asimétrico porque depende del sentido de la carga (tracción o compresión).

2.7.1. Heterogeneidad

- **Porosidad:** El tejido óseo no es un material compacto, sino que presenta porosidad que puede llegar a ser de hasta el 90 % en el caso del hueso trabecular. Esto hace que un aumento en la porosidad provoque una disminución drástica de la rigidez y resistencia a nivel macroscópico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta no es la única razón de tal diferencia: el tejido cortical no tendría las mismas propiedades que el trabecular si tuviera su porosidad debido a que las osteonas trabajan mejor que las trabéculas desde el punto de vista resistente [197]. En la fig. 2.12 se puede comprobar que al aumentar la porosidad del 5 al 30 %, la resistencia se ve disminuida en un 50 %. En cuanto a la rigidez, existe una gran variedad de expresiones que correlacionan la porosidad del tejido con el módulo elástico, siendo una de las más usadas la de Jacobs [109], que emplea la densidad aparente del tejido, ρ , como variable independiente:

$$E = \begin{cases} 2014 \rho^{2.5} & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 1763 \rho^{3.2302} & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (2.9a)$$

$$\nu = \begin{cases} 0.2 & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 0.32 & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (2.9b)$$

El valor de $\rho = 1.2 \text{ g/cm}^3$ es considerado por ese autor el límite entre el hueso cortical y el trabecular.

- **Mineralización:** También es de reseñar la dependencia que tiene el comportamiento del tejido óseo con el grado de mineralización. Altos contenidos de mineral convierten al hueso en un material más resistente, más rígido y menos dúctil. En general mejoran sus propiedades mecánicas pero lo vuelven más frágil y por tanto más proclive a posibles

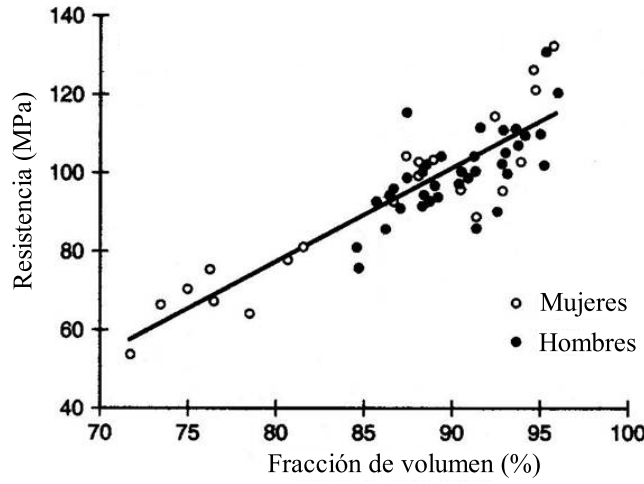


Figura 2.12: Resistencia frente a porosidad en el tejido óseo lamelar. Adaptado de McCalden y cols. [158].

fracturas por impacto. Es por ello por lo que el contenido mineral de un tejido mineralizado se mantiene en unos rangos de variación muy estrechos ($\alpha \in [0.68 - 0.72]$), que le confieren una resistencia y rigidez menores pero con un comportamiento más dúctil que el que tendría un tejido completamente mineralizado (sin fase orgánica). En este sentido, Hernandez [94] obtuvo las siguientes correlaciones en humanos para el módulo de rigidez, E , y la tensión última de rotura, σ_{ult} , con el grado de mineralización y la fracción volumétrica de tejido:

$$E \text{ (MPa)} = 84370 v_b^{2.58} \alpha^{2.74} \quad (2.10a)$$

$$\sigma_{ult} \text{ (MPa)} = 794.33 v_b^{1.92} \alpha^{2.79} \quad (2.10b)$$

2.7.2. Anisotropía

La anisotropía de las propiedades mecánicas depende de la microestructura, que es diferente para cada tipo de hueso:

- **Hueso cortical:** El comportamiento del tejido cortical se puede suponer en primera aproximación transversalmente isótropo, debido a la alineación de las osteonas aproximadamente con la dirección de las cargas que soporta el hueso [153], y a que dichas osteonas presentan una cierta simetría de revolución. Por tanto, el hueso tiene mayor

rigidez y resistencia en dirección longitudinal que en dirección transversal. Esta característica puede ser de importancia al tratar implantes intramedulares, puesto que en ellos aparecen tensiones radiales que pueden fracturar el hueso. Además la resistencia de este tipo de hueso es asimétrica: mayor a compresión que a tracción (fig. 2.13).

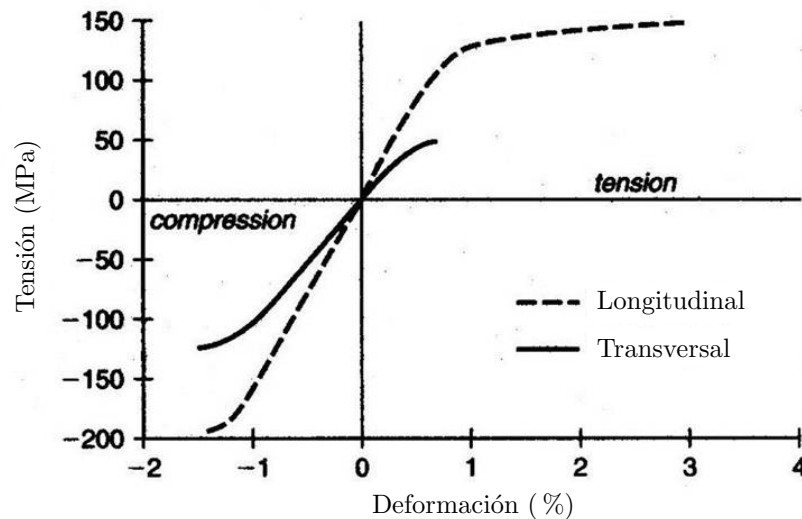


Figura 2.13: Curva tensión vs deformación del tejido cortical (a partir de los datos de Reilly y Burstein [193], Arendts y Sigolotto [2] y Dechow y cols. [48]).

- Hueso trabecular:** A medida que la porosidad del tejido óseo aumenta, la rigidez y resistencia del mismo disminuyen. Eso explicaría que dichas propiedades mecánicas en el tejido trabecular sean menores que en el cortical, tal y como se desprende de numerosos estudios [125,172,204,243] (fig. 2.14). Sin embargo, la razón no es solo esa. Aunque el tejido tuviera la misma porosidad, el hueso cortical tiene mejores propiedades debido a la presencia de osteonas que soportan mejor las cargas [197]. La anisotropía del hueso trabecular está directamente relacionada con la forma y/u orientación de los poros del tejido y no tanto con su tamaño, que influye principalmente en la heterogeneidad. Para conocer dicha información se recurre habitualmente a la medida de la anisotropía local de la microestructura, lo cual se hace a partir del *fabric tensor* definido por medio del concepto de longitud de intersección promedio o MIL (*mean intercept length*). Este método (fig. 2.15) consiste en trazar líneas paralelas sobre una sección de tejido trabecular y medir la distancia promedio entre dos intersecciones de dicha línea con el

material óseo, valor que es función del ángulo θ . Whitehouse y Dyson [238] realizaron medidas para varios valores de θ y observaron que en dos dimensiones la variable MIL se ajusta a una elipse cuyos semiejes están alineados con las direcciones principales de tensión según diversos autores [36]:

$$\frac{1}{MIL^2(\theta)} = L_{11} \cos^2 \theta + L_{22} \sin^2 \theta + 2L_{12} \sin \theta \cos \theta \quad (2.11)$$

donde L_{11} , L_{22} y L_{12} son parámetros que dependen de la microestructura.

Si este método se extiende al caso tridimensional se obtiene un elipsoide [88] asociado a un tensor simétrico de segundo orden, el MIL, denotado por \mathbf{L} . En ese caso:

$$\frac{1}{MIL^2(\mathbf{n})} = n_i L_{ij} n_j \quad (2.12)$$

donde \mathbf{n} es el vector unitario en la dirección de la línea de referencia. A partir de \mathbf{L} Cowin [36] define el *fabric tensor*, \mathbf{H} , que se normaliza para desacoplar el efecto de la porosidad y la microestructura. En el capítulo 5 se profundizará en su uso.

$$\mathbf{H} = \mathbf{L}^{-1/2} \quad (2.13)$$

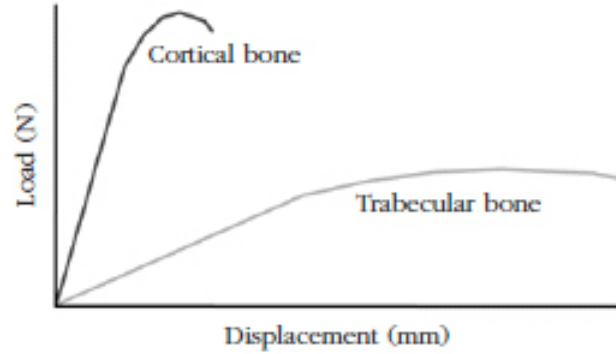


Figura 2.14: Curva carga vs desplazamiento del comportamiento biomecánico característico del tejido cortical y trabecular. Tomado de Caeiro y cols. [25].

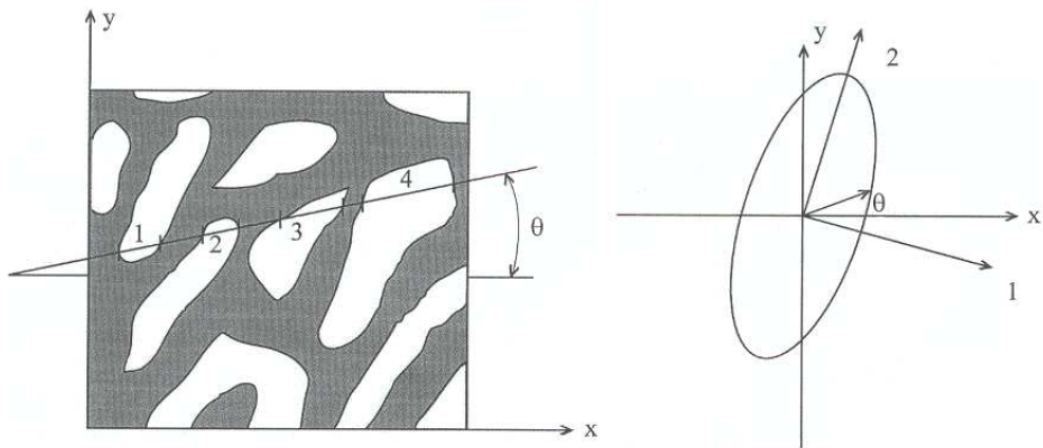


Figura 2.15: Esquema de una estructura trabecular para la medición de MIL y función 2D resultante. Tomado de Martin y cols. [148].

Capítulo 3

Composición del tejido fibroso

3.1. Introducción

La composición del tejido óseo lamelar (cortical y trabecular) a nivel macroscópico es relativamente constante en el tiempo: aunque la secuencia de remodelación afecta a la composición del tejido a nivel local, dichas variaciones se ven diluidas a una escala mayor. Varios estudios se han realizado con el fin de estimar dicha composición, destacando los realizados por Elliott y Robinson [53], Gong y cols. [84] y Biltz y Pellegrino [13] en la década de los 50 y 60.

El caso del tejido fibroso que aparece en el callo óseo de fractura es distinto. Poco se conoce sobre la composición real del hueso fibroso y su evolución hasta alcanzar la del tejido lamelar. Quizás se deba al hecho de que es difícil determinar una clara separación entre cuándo un tejido deja de ser fibroso y pasa a ser tejido lamelar, ya que ambos se van entremezclando con la remodelación ósea del callo. O quizás a que, debido al corto período de tiempo en el que el primero existe, la bibliografía no ha prestado mucha atención a su composición. Debido a esto, y con el fin de obtener la composición del tejido fibroso, se han llevado a cabo una serie de medidas sobre muestras de tejido óseo de ovejas. En concreto se han realizado tres medidas distintas a cada una de las muestras, realizadas secuencialmente:

1. Determinación de la humedad del tejido: el contenido en agua.
2. Determinación de la fracción de ceniza del tejido: el contenido mineral.
3. Determinación elemental del mineral: se ha medido la fracción másica de una serie de elementos químicos en las cenizas sobrantes de la medida anterior para conocer la

composición de los cristales de mineral (hidroxiapatita pura, impurezas, posibles restos de inquemados, etc).

Estas medidas se han realizado en el Servicio de Microanálisis del CITIUS (Centro de Investigación, Tecnología e Innovación) de la Universidad de Sevilla.

3.2. Selección de muestras

Los ensayos se realizaron sobre muestras de tejido fibroso obtenidos del metatarso de ovejas a las que se sometió a una distracción controlada en otro proyecto de investigación del grupo [166]. En ese trabajo se seleccionaron 11 individuos adultos de raza merina con edad comprendida entre 3 y 5 años y un peso comprendido entre 50 y 80 *kg* (tabla 3.1). Con eso se aseguraba que las dimensiones del hueso eran las óptimas para poder llevar a cabo las intervenciones necesarias. A estos animales se les sometió a una intervención quirúrgica para practicarles una osteotomía en el metatarso y colocarles un distractor con el que realizar un proceso de distracción ósea. Después de un período de latencia de aproximadamente 7 días se siguió un protocolo de distracción consistente en un transporte óseo de 1 *mm*/día durante unos 15 días seguido por el proceso de consolidación de la fractura. Las ovejas fueron sacrificadas durante esta etapa de la consolidación, a excepción de dos de estas ovejas que aún no habían sido sacrificadas en el momento de realizar estas determinaciones, ya que se deseaba que hubieran comenzado la etapa de remodelación ósea para otros fines [166]. La zona fracturada de los 9 individuos restantes fueron analizadas mediante tecnologías de análisis de imagen (TAC, radiografías, histologías, etc.) con el fin de descartar aquellos individuos en los que se apreciaran indicios de remodelación para evitar en la medida de lo posible la presencia de tejido lamelar en las muestras (fig. 3.1). Una vez descartados 5 individuos con evidentes signos de actividad remodelatoria, se seleccionaron los 4 individuos restantes en los que dicha etapa no se había iniciado aún y se obtuvieron de ellos 11 muestras de hueso fibroso en total.

Con el fin de comparar los resultados obtenidos, así como para validar los protocolos utilizados, se extrajeron 10 muestras de tejido cortical sano del extremo distal de los metatarsos de las 9 ovejas sacrificadas. Estas muestras fueron extraídas de una zona suficientemente alejada del sitio de fractura para asegurar que solo contenían tejido lamelar. De esta forma se pudo comparar la composición de ambos tipos de tejido.

Oveja	Días	Días	Días	Remodelación	N° muestras	
	totales	latencia	distracción		Fibroso	Cortical
1	98	8	15	SI	-	1
2	79	7	16	NO	4	2
3	35	7	13	NO	1	1
4	161	7	15	SI	-	1
5	-	7	17	-	-	-
6	37	7	14	NO	2	1
7	22	7	13	SI	-	1
8	29	7	14	SI	-	1
9	17	8	9	SI	-	1
10	-	7	14	-	-	-
11	50	7	15	NO	4	1

Tabla 3.1: Duración de los ensayos en cada una de las 11 ovejas: desde la cirugía para colocar el distractor hasta el sacrificio (totales), desde la cirugía hasta el comienzo de la distracción (latencia) y duración del proceso de distracción (distracción). También se incluye información sobre si en el momento del sacrificio había signos evidentes de remodelación ósea interna. Las ovejas 5 y 10 aún no habían sido sacrificadas en el momento de realizar estas medidas experimentales.

3.3. Preparación de las muestras

Las 21 muestras obtenidas de las ovejas (11 muestras del tejido fibroso, F_i , 10 muestras del tejido cortical de control, C_i) fueron tratadas y ensayadas de la misma manera:

1. Las secciones del metatarso se mantuvieron congeladas hasta el momento de su utilización, primero a una temperatura de $-80^{\circ}C$, y un día antes de ser descongeladas se pasaron a un refrigerador a una temperatura de $-20^{\circ}C$.
2. Una vez descongelada, cada sección del metatarso fue limpiada de todo tejido no óseo (piel, músculo, cartílago, etc.), dejando el hueso preparado para la posterior extracción de las muestras de los tejidos de interés.
3. Con la ayuda de una sierra se realizaron diversos cortes a lo largo del metatarso para aislar, por un lado, un trozo de hueso lamelar, cortical en este caso, y por otro, el calo óseo producido por el proceso de distracción ósea.

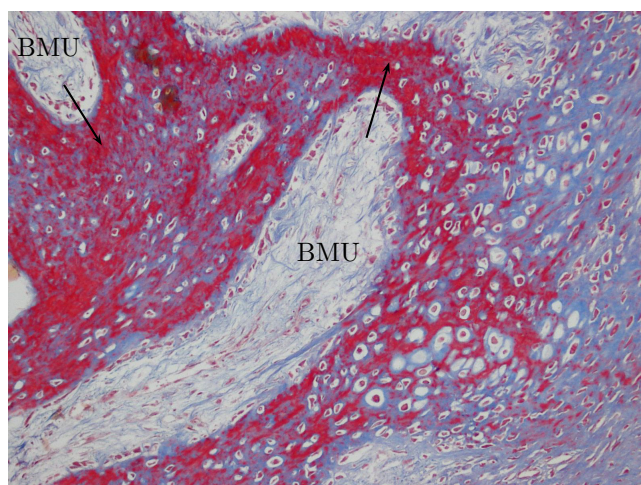


Figura 3.1: Histología del callo óseo de fractura de la oveja 1, en la que se observó signos de remodelación [166]. En concreto se aprecian 2 BMUs en reabsorción, con las flechas indicando el sentido de avance.

4. Una vez diferenciadas y etiquetadas convenientemente se procedió al molido de cada muestra en un mortero de ágata hasta que el tamaño característico de cada partícula fuera inferior a 1 mm . Dicho tamaño fue esencial para conseguir que las posteriores medidas (humedad, ceniza y análisis elemental) fueran lo más exactas posibles. Es muy importante que este molido se realizara sobre un mortero completamente limpio para no introducir impurezas en dichas medidas, y que se hiciera justo antes de los ensayos para evitar la contaminación o que la muestra molida se humedeciera con la propia humedad del aire.

3.4. Determinación de la humedad de la muestra

Con esta medida se pretende obtener el contenido en agua de la muestra. El procedimiento es muy simple: se calienta la muestra hasta que el agua se evapora, y se mide la variación en peso que ha sufrido la muestra en el proceso. Sin embargo, y debido a la escasa cantidad de muestra de la que se dispone, fue muy importante seguir fielmente los distintos pasos del proceso para obtener resultados válidos. Todas estas medidas se han hecho siguiendo los protocolos del CITIUS:

1. En primer lugar se debe preparar el recipiente en el que se va a depositar la muestra.

Un frasco de cristal completamente limpio se introdujo en una estufa previamente precalentada a $(105 \pm 2)^\circ C$. Durante 1h el frasco de cristal fue calentado para eliminar cualquier resto de humedad que pudiera contener. Con el fin de evitar la contaminación de la muestra se utilizó una tapa que también fue calentada junto al frasco.

2. A continuación se sacaron frasco y tapa de la estufa y se pesaron ambos conjuntamente en balanza electrónica de precisión 0.1 mg . Se devolvieron frasco y tapa a la estufa durante otros 15 minutos y se volvieron a pesar ambos. Se repitió el proceso hasta obtener pesada constante, consistente en obtener una diferencia de pesada menor de 1 mg , que representa aproximadamente un 1 % del peso de las muestras. Se enfriaron ambos hasta temperatura ambiente en un desecador para que no absorbieran humedad y se pesaron, registrando un peso en vacío M_1 .
3. Se añadió la muestra al frasco y se pesaron frasco, muestra y tapa conjuntamente (M_2).
4. Se calentó el frasco sin tapar con la muestra junto con la tapa por separado en la estufa durante 1h a $(105 \pm 2)^\circ C$ y se pesaron hasta pesada constante (se repitió todo el proceso hasta que la diferencia de pesadas fue menor a 1 mg). Se tapó el frasco con la tapa y se llevó frasco, tapa y muestra secada hasta un desecador, donde se enfrió hasta temperatura ambiente. Se pesó el frasco junto con la tapa y la muestra (M_3).

Siguiendo este procedimiento todas las pesadas fueron realizadas en las mismas condiciones, a temperatura ambiente. El contenido en humedad de la muestra, β , se define como la fracción en peso del agua eliminada durante el proceso expresada en tanto por uno, es decir, la fracción másica de agua en la muestra (m_w):

$$\beta = m_w = \frac{M_{\text{agua}}}{M_{\text{muestra}}} = \frac{M_w}{M_h + M_c + M_w} = \frac{M_2 - M_3}{M_2 - M_1} \quad (3.1)$$

3.5. Determinación de la fracción de ceniza de la muestra

Una vez que la muestra fue secada, se determinó el contenido mineral. El proceso para ello es muy similar a la anterior medida: se calienta la muestra hasta que toda la parte orgánica (colágeno) se ha quemado, quedando solo la parte inorgánica (mineral).

1. En primer lugar, y al igual que ocurriera en el caso de la determinación de humedad, hay que preparar el recipiente. En este caso un frasco de cristal no sería válido, ya que

la temperatura que hay que alcanzar es de 650°C . Por lo tanto, un crisol cerámico es más conveniente. Dicho recipiente completamente limpio se introdujo en un horno y fue calentado con el siguiente protocolo de calentamiento: 15 min hasta los 300°C , 15 min se mantuvo a esa temperatura, 15 min hasta los 650°C , 1h se mantuvo a esa temperatura final.

2. A continuación se sacó el crisol del horno, se dejó enfriar durante 5-10 min, se introdujo en el desecador y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La razón por la que el crisol con la muestra debe dejarse enfriar un poco fuera del desecador es que este no soporta temperaturas tan altas. Se pesó en balanza electrónica de precisión 0.1 mg (M_4).
3. Se añadió la muestra seca al crisol y se pesaron crisol y muestra conjuntamente (M_5). Es recomendable que antes de pesar la muestra, esta sea introducida junto al crisol en la estufa a 105°C durante unos 15 min para eliminar cualquier posible cantidad de humedad que pudiera haber absorbido, sobre todo en el caso de que esta determinación no se realice de forma inmediatamente posterior a la de humedad.
4. Se colocó el crisol con la muestra en el horno frío y se siguió el siguiente protocolo de calentamiento: 30 min hasta los 250°C , 1h se mantuvo, 30 min hasta los 650°C , 2h se mantuvo. Se sacó el crisol del horno junto con las cenizas que habían quedado de la muestra, se pesaron, se volvieron a calentar 30 min a 650°C y se volvieron a pesar. Se repitió el proceso hasta pesada constante (diferencia entre pesadas menor a 1 mg). Se sacó el crisol junto con las cenizas del horno, se dejó enfriar durante 5-10 min y se introdujo en un desecador, donde se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se pesó el crisol junto con las cenizas (M_6).

La fracción de cenizas de la muestra, α , se define como la fracción en peso del contenido mineral en la muestra seca expresada en tanto por uno, esto es:

$$\alpha = \frac{M_{\text{cenizas}}}{M_{\text{muestra seca}}} = \frac{M_h}{M_h + M_c} = \frac{m_h}{m_h + m_c} = \frac{M_6 - M_4}{M_5 - M_4} \quad (3.2)$$

En la bibliografía existen otros protocolos para la determinación de la fracción de cenizas, consistentes todos ellos en una fase de secado y una fase de quemado (para eliminar el agua y el colágeno respectivamente). En la tabla 3.2 se puede ver un resumen de algunos de ellos, junto con el empleado en esta tesis. Es necesario reseñar que en todos y cada uno de los

protocolos se utiliza la pesada constante como final del análisis, tanto para el secado como para el quemado.

	Secado		Quemado	
Tommasini y cols. [223]	80°C	24h	600°C	18h
Keller [120]	100°C	1h	650°C	18h
Carter y cols. [29]	60°C	6h	600°C	12h
Gong y cols. [84]	80°C	72h	600°C	18h
Esta tesis	105°C	1h	650°C	2h

Tabla 3.2: Distintos protocolos para la determinación de la fracción de cenizas.

Si se comparan los distintos protocolos puede observarse un patrón constante de temperaturas para el quemado de 600–650°C. Es por ello por lo que se ha elegido esa temperatura común para la fase de quemado. En cuanto al tiempo de la misma, si bien es cierto que es mucho menor en comparación con los otros protocolos, también lo es el hecho de que la preparación previa de las muestras no es la misma. En el caso de los ensayos realizado *ex profeso* para esta tesis se ha utilizado el molido previo para reducir los tiempos de ensayo, no siendo así en los otros estudios. Al asegurar la combustión completa de la muestra con la pesada constante se elimina cualquier duda al respecto. En cuanto al secado se ha seguido un protocolo similar al empleado por Keller [120], tal y como puede observarse.

3.6. Análisis elemental de las cenizas

Con las dos medidas realizadas anteriormente es posible, pues, conocer la composición volumétrica del tejido fibroso, y por tanto estimar el resto de parámetros presentes en la formulación del modelo. Sin embargo, una vez que se tiene la muestra reducida a cenizas, se va a aprovechar dicho residuo para analizarlo y estudiar el mineral del que está compuesto, comparándolo con estudios similares en tejidos óseos lamelares.

El mineral que compone el tejido óseo es en su mayor parte mineral de hidroxiapatita, $Ca_5(PO_4)_3OH$, como ya se vio en el capítulo 2. Este compuesto químico tiene, en su forma pura, una estructura hexagonal, pero cualquier variación en su composición afecta a su estructura cristalina, deformándola. Está bien documentada la sustitución del ion fosfato, PO_4^{3-} , por iones de carbonato, CO_3^{2-} , y de fosfato de hidrógeno, HPO_4^{2-} [136, 164, 183], que hacen variar la relación $\frac{Ca}{P}$. De este modo, conociendo dicha relación se puede estimar

el grado de pureza del compuesto mineral.

El análisis elemental realizado consta de dos ensayos distintos. Por un lado se determinó el contenido de carbono, hidrógeno y nitrógeno (m_C , m_H y m_N respectivamente) mediante una técnica conocida, precisamente, como análisis elemental [124]. El ensayo consiste en la medición de los gases de combustión de la muestra:

1. Una pequeña cantidad de las cenizas ($\sim 1\text{ mg}$) fue introducida en una cápsula cerrada de estaño y pesada en una balanza electrónica (precisión de $5\text{ }\mu\text{g}$).
2. A continuación dicha cápsula fue depositada en una cámara cerrada herméticamente, donde se elevó la temperatura hasta que la muestra se oxidó completa e instantáneamente mediante una combustión con oxígeno puro a una temperatura de 1000°C .
3. Los diferentes gases resultado de la combustión fueron analizados y cuantificados mediante una celda de infrarrojos (CO_2 y H_2O) o una celda de conductividad térmica (N_2). Es muy importante que las cenizas a ensayar estén completamente secas y carentes de impurezas para no introducir errores en la determinación.
4. Conocida la cantidad de cada uno de los compuestos gaseosos y la cantidad de muestra analizada es posible conocer la fracción elemental de carbono, hidrógeno y nitrógeno.

Para la determinación del contenido de calcio y fósforo (m_{Ca} y m_P respectivamente) se utilizó otra técnica completamente distinta conocida como ICP-OES (*inductively coupled plasma - optical emission spectrometry*). Esta técnica ha sido ampliamente utilizada para determinar el contenido de distintos elementos químicos e iones en tejido óseo con diversos objetivos: para la diferenciación de distintas especies animales [50], como estudio forense [1], para determinar la contaminación por metales en pacientes sometidos a hemodiálisis [135], o para comparar distintas técnicas de medición elemental [81, 212], entre otros. El ensayo realizado se describe a continuación:

1. La muestra, que debe estar en estado líquido, fue aspirada a través de un capilar, pasando a una cámara de nebulización donde fue convertida en un fino aerosol.
2. Una corriente de argón transportó dicho aerosol a la antorcha del plasma, donde, sometido a una temperatura en torno a 6000K , fue separado en átomos libres e iones, que emitían luz de longitudes de onda características de los elementos presentes.

3. La luz emitida fue difractada y separada en diferentes haces de una sola longitud de onda que llegaron secuencialmente a una cámara encargada de convertir los fotones en una señal eléctrica, que fue medida y registrada (fig. 3.2).
4. En dicho registro aparecen picos de intensidad para ciertas longitudes de onda, que están directamente relacionados con la cantidad del elemento correspondiente. Con estos resultados es posible la determinación del contenido elemental de la muestra.

Para conseguir que la muestra esté en estado líquido fue necesario disolver las cenizas en un ácido mediante una técnica llamada digestión de muestras en microondas, consistente en añadir a la muestra sólida un reactivo líquido e introducir la disolución en una cámara (microondas) a presión y temperatura durante un tiempo establecido. En el caso de muestras óseas se utilizó como reactivo el ácido nítrico HNO_3 , y las condiciones de la digestión fueron las que aparecen en la tabla 3.3.

Etapa	Tiempo (min)	Temperatura ($^{\circ}C$)	Potencia (W)
1	3:00	100	850
2	10:00	170	850
3	5:00	220	1000
4	15:00	220	850

Tabla 3.3: Condiciones de la digestión de las muestras de tejido óseo.

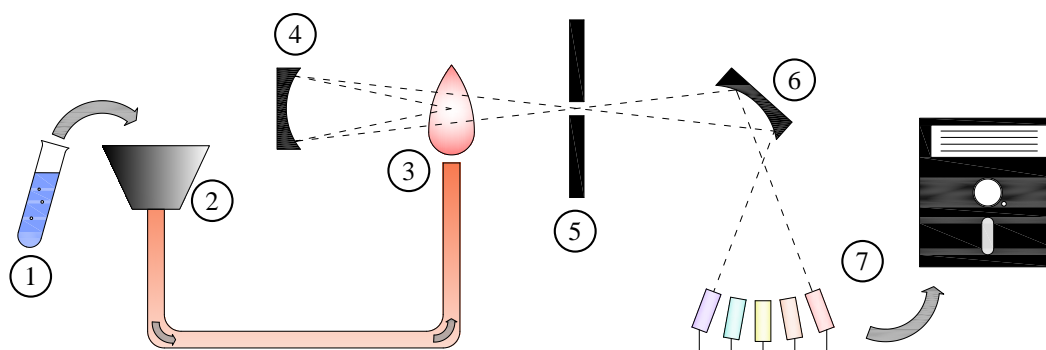


Figura 3.2: Esquema del proceso de determinación elemental mediante la técnica ICP-OES.

- 1) muestra acuosa, 2) atomizador con gas argón, 3) antorcha de plasma, 4) espejo reflectante, 5) entrada al espectrómetro, 6) lente que separa onda de luz por longitudes de onda, 7) detectores fotónicos y registro de resultados.

3.7. Resultados experimentales

Los resultados de las medidas de humedad y cenizas, así como del análisis elemental, para las muestras de tejido lamelar cortical C_i y tejido fibroso F_i son los de la tabla 3.4.

3.7.1. Composición volumétrica de los componentes mineral, colágeno y agua

Una vez conocidos α y β es posible determinar las fracciones másicas m_x de cada componente ($x = h, c, w$: mineral, colágeno y agua respectivamente), usando:

$$\left. \begin{array}{l} \alpha = \frac{m_h}{m_c + m_h} \\ \beta = m_w \end{array} \right\} \quad m_h + m_c + m_w = \frac{m_h}{\alpha} + \beta = 1 \quad (3.3)$$

de la que se obtiene:

$$m_h = (1 - \beta)\alpha \quad (3.4a)$$

$$m_c = m_h \frac{1 - \alpha}{\alpha} = (1 - \beta)(1 - \alpha) \quad (3.4b)$$

$$m_w = \beta \quad (3.4c)$$

Y a partir de m_x , y junto con la ec. (2.7), las fracciones volumétricas v_x :

$$v_h = \frac{(1 - \beta)\alpha}{(1 - \beta)\alpha + (1 - \beta)(1 - \alpha)\frac{\rho_h}{\rho_c} + \beta\frac{\rho_h}{\rho_w}} \quad (3.5a)$$

$$v_c = \frac{(1 - \beta)(1 - \alpha)}{(1 - \beta)\alpha\frac{\rho_c}{\rho_h} + (1 - \beta)(1 - \alpha) + \beta\frac{\rho_c}{\rho_w}} \quad (3.5b)$$

$$v_w = \frac{\beta}{(1 - \beta)\alpha\frac{\rho_w}{\rho_h} + (1 - \beta)(1 - \alpha)\frac{\rho_w}{\rho_c} + \beta} \quad (3.5c)$$

Por tanto, de los valores de humedad y ceniza es posible obtener la fracción volumétrica de mineral (hidroxiapatita, v_h), colágeno (v_c) y agua (water, v_w) de cada una de las muestras, que aparecen en la tabla 3.5.

Se ha realizado un análisis estadístico de los resultados mostrados en la tabla 3.5. En primer lugar, un test de Levene ha sido llevado a cabo para comparar las varianzas de la composición de las muestras de tejido cortical y tejido fibroso, y así poder decidir el tipo de test de contraste de hipótesis a realizar. Los resultados de este test muestran que existe una diferencia significativa ($p = .018$ para el mineral, $p = .005$ para el colágeno, $p = .026$ para el agua), es decir, se trata de muestras heterocedásticas. Se tiene, por tanto, muestras independientes y varianzas distintas: es necesario aplicar un test de Welch.

	β	α	%Ca	%P	%C	%H	%N
C_1	0.1108	0.6804	35.7115	17.1155	1.1287	0.3917	0.1493
C_2	0.1099	0.6684	37.4017	17.1511	1.1370	0.4507	0.1217
C_3	0.1076	0.6733	36.7341	16.8571	1.1483	0.3613	0.1540
C_4	0.1067	0.6954	36.2068	17.7053	1.0240	0.3460	0.1143
C_5	0.0924	0.6943	37.3567	18.3402	1.1460	0.3810	0.1233
C_6	0.1030	0.6925	37.8625	17.1349	1.2470	0.3900	0.1400
C_7	0.1058	0.6965	37.9751	17.4264	1.5610	0.3567	0.2010
C_8	0.0995	0.6926	36.5157	17.6306	1.2483	0.4240	0.1593
C_9	0.0975	0.7080	38.3705	17.8732	1.3093	0.4153	0.1813
C_{10}	0.1083	0.6849	38.3644	18.4183	1.2413	0.4400	0.1203
\overline{C}	0.1041	0.6886	37.2499	17.5653	1.2191	0.3957	0.1465
	0.0060	0.0119	0.9246	0.5298	0.1455	0.0359	0.0285
F_1	0.0590	0.5612	41.5066	16.9804	0.5427	0.2500	0.0290
F_2	0.0913	0.5429	39.5250	17.3334	0.6090	0.2975	0.0560
F_3	0.0667	0.5527	41.0371	17.5641	0.3700	0.2283	0.0120
F_4	0.0581	0.5078	41.6896	19.2245	0.4400	0.2297	0.0317
F_5	0.0780	0.5053	37.7915	22.3468	0.2700	0.2723	0.0240
F_6	0.1256	0.4164	36.0874	19.5499	0.9130	0.3920	0.3270
F_7	0.0840	0.4481	35.3156	18.0189	1.2055	0.4730	0.3760
F_8	0.0753	0.4915	37.0140	17.6416	0.2480	0.2345	0.0465
F_9	0.0645	0.4796	39.2579	18.7355	0.2305	0.2745	0.0445
F_{10}	0.0565	0.5402	38.6008	17.3158	0.3257	0.2323	0.0303
F_{11}	0.0587	0.5539	38.5508	19.6988	0.2943	0.2247	0.0223
\overline{F}	0.0743	0.5091	38.7615	18.5827	0.4953	0.2826	0.0908
	0.0206	0.0472	2.1262	1.5735	0.3105	0.0798	0.1299

Tabla 3.4: Resultados de las medidas sobre las muestras de tejido cortical (C_i) y de tejido fibroso (F_i) de metatarsos de oveja, así como el valor medio y la desviación típica de cada variable para ambos grupos (\overline{C} y \overline{F} respectivamente). Los resultados de humedad y ceniza están dados en tanto por uno y los del análisis elemental del Ca, P, C, H y N están en tanto por ciento, todos ellos en masa.

	v_h	v_c	v_w		v_h	v_c	v_w
C_1	0.385	0.395	0.220	F_1	0.327	0.559	0.114
C_2	0.376	0.407	0.217	F_2	0.293	0.538	0.169
C_3	0.382	0.405	0.213	F_3	0.316	0.557	0.127
C_4	0.401	0.384	0.215	F_4	0.286	0.605	0.108
C_5	0.414	0.397	0.189	F_5	0.273	0.584	0.143
C_6	0.402	0.390	0.208	F_6	0.195	0.596	0.210
C_7	0.403	0.383	0.214	F_7	0.231	0.621	0.148
C_8	0.405	0.393	0.202	F_8	0.265	0.598	0.137
C_9	0.421	0.379	0.200	F_9	0.262	0.620	0.117
C_{10}	0.391	0.393	0.216	F_{10}	0.312	0.580	0.108
				F_{11}	0.322	0.565	0.113

Tabla 3.5: Composición volumétrica en tanto por uno de las muestras de tejido lamelar cortical (C_i) y de las muestras de tejido fibroso (F_i).

El test de Welch ha sido realizado para comparar, por separado, la composición volumétrica de mineral, colágeno y agua entre las muestras de tejido cortical y tejido fibroso. Se han encontrado diferencias significativas en los resultados para el mineral entre las muestras de tejido cortical ($v_{h,C} = 0.398 \pm 0.014$) y de tejido fibroso ($v_{h,F} = 0.280 \pm 0.041$), $t(12.6) = 9.0$, $p < .001$; para el colágeno ($v_{c,C} = 0.392 \pm 0.009$ y $v_{c,F} = 0.584 \pm 0.027$), $t(12.4) = -22.1$, $p < .001$; y para el agua ($v_{w,C} = 0.210 \pm 0.010$ y $v_{w,F} = 0.136 \pm 0.031$), $t(12.1) = 7.5$, $p < .001$ (fig. 3.3). Estos resultados sugieren que existe una gran diferencia entre la composición del tejido cortical y el tejido fibroso.

Discusión de los resultados

Dos resultados destacan a primera vista. En primer lugar la mayor dispersión de las fracciones volumétricas de las tres fases en el tejido fibroso, lo cual puede ser un síntoma de la heterogeneidad de este tejido. Por contra, el tejido lamelar cortical es muy uniforme y la dispersión de los resultados prácticamente insignificante.

En segundo lugar destaca el elevado contenido de colágeno y el bajo contenido de agua del tejido fibroso. En el osteoide de ambos tejidos predomina el colágeno sobre el agua, pero en el del callo este predominio es muy notable. Si el cuerpo tiene que formar tejido en esta zona de manera muy rápida, para recuperar cuanto antes las propiedades resistentes

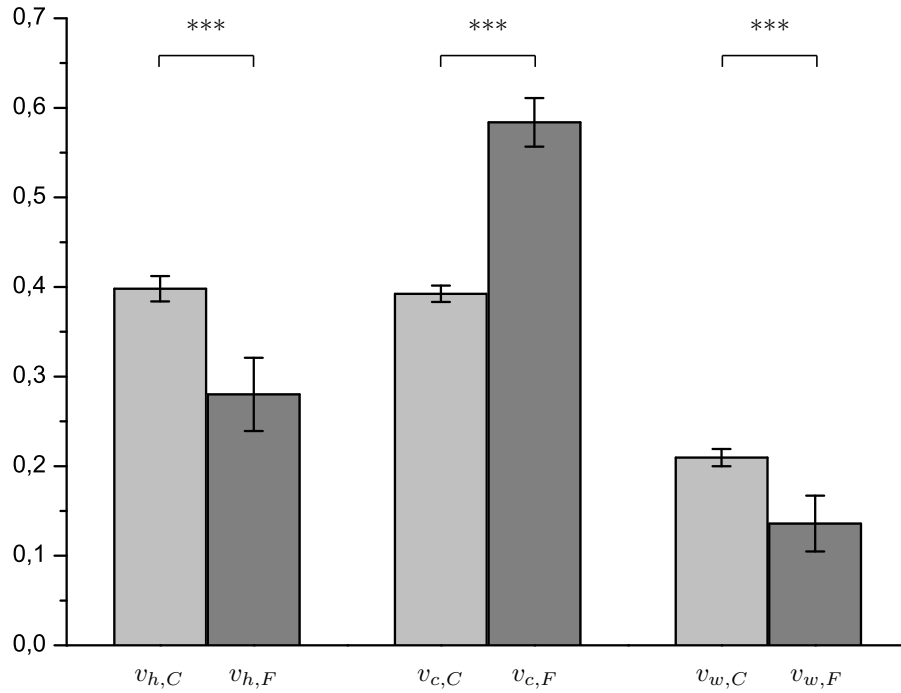


Figura 3.3: Composición volumétrica en tanto por uno de mineral, v_h , colágeno, v_c , y agua, v_w . Para las muestras de tejido cortical se usa el subíndice C , y para las muestras de tejido fibroso el subíndice F . En los tres casos se tiene un nivel de significación $p < .001$.

del hueso, está claro que lo hace depositando mucho colágeno. Y de hecho lo hará gracias a la elevada población de osteoblastos, mayor que el tejido lamelar, como prueba la mayor densidad de osteocitos encontradas en muestras de este tejido [98, 195].

El contenido de mineral del tejido fibroso tiene también una elevada dispersión y más bajo que en el tejido lamelar, pero ello obedece a otras razones. Para analizar los resultados del contenido de mineral conviene hacer un inciso para describir cómo es el proceso de mineralización. En el caso del tejido óseo fibroso se sabe muy poco de cómo se mineraliza. Lo que se expone a continuación se conoce de trabajos que han estudiado la mineralización del tejido lamelar y puede no ser de aplicación al tejido fibroso, aunque, en cualquier caso, puede servir para comparar lo que ocurre en uno y otro tejido. El modelo matemático del proceso de mineralización se analizará con detalle más adelante. Ahora solo se dan las ecuaciones necesarias para analizar los resultados de este capítulo.

Como se ha dicho anteriormente, el tejido recién formado por los osteoblastos, el osteoide, sólo tiene materia orgánica y agua. El mineral de calcio aparece durante el proceso de

mineralización del tejido, durante el cual el agua presente en el osteoide es reemplazada por el mineral. Este proceso se puede dividir en tres etapas bien diferenciadas, que se reflejan en la ec. (3.6): una etapa previa a la mineralización propiamente dicha, conocida como retraso en la mineralización o *mineralization lag time* (*mlt*) [55, 171]; una primera etapa en la que el mineral se deposita muy rápidamente y a velocidad aproximadamente constante [95] denominada fase primaria, y una segunda etapa (fase secundaria) mucho más lenta en la que el tejido se va saturando de mineral siguiendo una ley exponencial [95, 181]. Así, se modela en el capítulo 6 que la fracción volumétrica de mineral en el tejido óseo formado el día $t = 0$, $v_h(t)$, aumenta progresivamente según la siguiente ecuación:

$$v_h(t) = \begin{cases} 0 & t \leq T_{mlt} \\ v_{h,prim} \frac{t - T_{mlt}}{T_{prim}} & T_{mlt} < t \leq T_{mlt} + T_{prim} \\ v_{h,max} - (v_{h,max} - v_{h,prim})e^{-\kappa(t - T_{prim} - T_{mlt})} & T_{mlt} + T_{prim} < t \end{cases} \quad (3.6)$$

donde $T_{mlt} = 12$ días es el tiempo que dura el retraso de la mineralización [19, 55, 171, 179], $T_{prim} = 10$ días es el tiempo aproximado que dura la fase primaria [151], $v_{h,prim} = 0.121$ es el contenido de mineral al finalizar la fase primaria [95], $v_{h,max} = 0.442$ es el contenido máximo de mineral [44] y κ es un parámetro de velocidad de la fase secundaria. Dicho parámetro está directamente relacionado con la duración de la fase de mineralización secundaria, estando su valor entre $\kappa = 0.0009 \text{ días}^{-1}$ (Hernandez [94], se corresponde con una duración de la fase secundaria de algo más de 4 años) y $\kappa = 0.008 \text{ días}^{-1}$ (para una duración de 6 meses, tal y como defiende Parfitt [182]). Para una duración de 2 años, tal y como predice Frost [70], se tendría que $\kappa = 0.002 \text{ días}^{-1}$. La evolución temporal de la fracción volumétrica v_h está relacionada directamente con la de la fracción de ceniza, que se muestra en la fig. 3.4. Ahí se puede observar la diferente velocidad de mineralización en las fases primaria y secundaria.

Teniendo presente lo anterior se pueden extraer interesantes conclusiones sobre el contenido mineral de las muestras de tejido fibroso y lamelar cortical. En primer lugar v_h del tejido lamelar cortical arrojó muy poca dispersión, lo que quiere decir que el contenido de mineral es muy uniforme a pesar de que puede variar con el tiempo. Esto es fácil de explicar a la vista de la fig. 6.6, ya que al ser la fase primaria tan rápida, la mayor parte del tejido óseo lamelar que se puede encontrar en las muestras y que tendrá una cierta edad, estará en la fase secundaria y, como se aprecia en la misma figura, el rango de contenido mineral del tejido en esa fase es muy estrecho, como confirman los resultados obtenidos aquí para las muestras C_i .

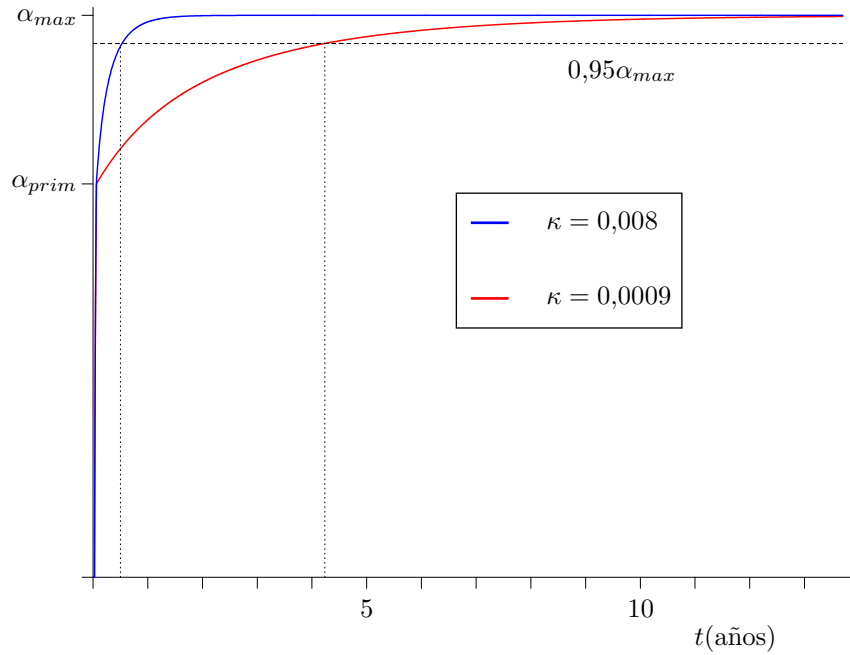


Figura 3.4: Evolución temporal de la fracción de ceniza α en el tejido óseo en función del parámetro κ .

Por el contrario, la dispersión del contenido de mineral de las muestras de tejido fibroso es mucho mayor y con un valor medio mucho más pequeño. Este tejido tiene menor edad que el lamelar cortical. De hecho es un tejido muy joven, puesto que se ha formado después de la osteotomía, durante la distracción. Por tanto, se encontrará seguramente en la fase primaria de mineralización o, como mucho, al principio de la secundaria. Por eso su contenido de mineral es más pequeño y más disperso, ya que en la fase primaria el rango de contenido mineral es muy amplio. Además, el transporte óseo garantiza la continuidad del proceso de formación de nuevo tejido fibroso, con lo cuál es aún más probable encontrar tejidos de diversa edad y una mayor dispersión en el contenido de mineral.

El contenido de mineral de las muestras de tejido fibroso aumenta con el tiempo transcurrido desde la osteotomía hasta el sacrificio de la oveja. En la fig. 3.5 se muestra la evolución de los valores promedio de v_h . Salvo en el caso de la única muestra extraída de oveja sacrificada a los 35 días, se observa un incremento de la mineralización con el tiempo, que además resulta ser muy rápido. En efecto, suponiendo que el proceso de mineralización comienza el día en el que se coloca el distractor a efectos de la ec. (3.6), el tiempo de la tabla 3.1 es el tiempo a utilizar en dicha ecuación. Usando ese modelo matemático con los valores de

las constantes establecidos antes se tendría una fracción volumétrica de las muestras, v_h^* , dada en la tabla 3.6 para dos valores del parámetro de velocidad de la fase secundaria, κ . Se observa que los valores de v_h medidos en las muestras son significativamente mayores a los estimados mediante el modelo matemático, v_h^* . Las razones de esta diferencia pueden ser diversos. En primer lugar la especie, puesto que los valores de las constantes del modelo corresponden a humanos. En segundo lugar, que el proceso de mineralización del tejido fibroso no comience exactamente el día en el que se coloca el distractor, ya que ese día puede haber aún tejido de granulación, que se sustituye posteriormente por el tejido fibroso. No obstante, si el tiempo de la tabla 3.6 fuera corregido en este sentido, por ejemplo restándole el tiempo de latencia, los valores de v_h^* serían más pequeños y la diferencia entre las muestras y el modelo sería aún mayor.

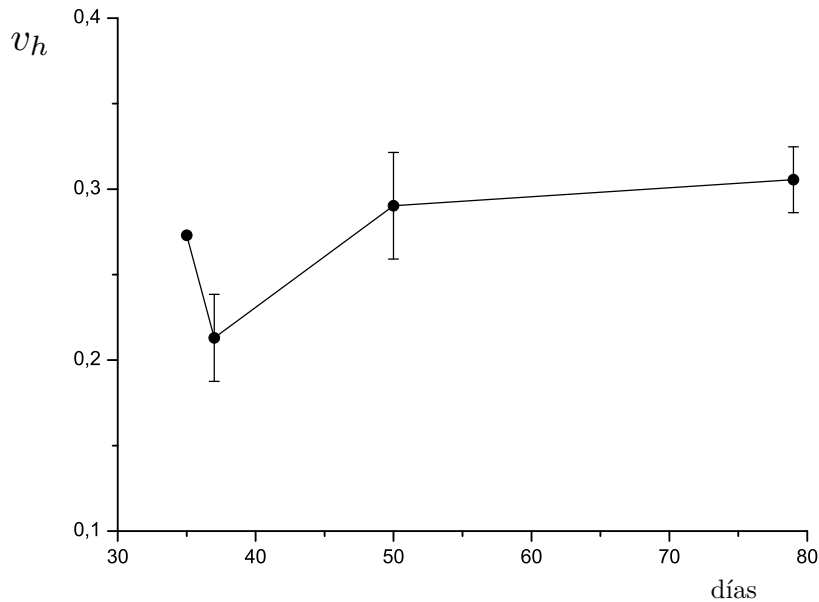


Figura 3.5: Fracción volumétrica de mineral, v_h , en las muestras de tejido fibroso obtenidas de las ovejas 2 (79 días), 3 (35 días), 6 (37 días) y 11 (50 días).

Queda otra posible explicación para esa diferencia y es que el tejido fibroso se mineralice más rápido que el lamelar. Esto tendría cierta lógica puesto que con ello se conseguiría recuperar más rápidamente las propiedades resistentes del tejido, lo que es de vital importancia en una fractura. Este incremento en la velocidad de deposición de mineral en el tejido fibroso puede estar motivado por varios factores. En primer lugar el hecho bien conocido de que el colágeno presente en el tejido óseo (de tipo I) promueve la deposición del mineral

Muestra	Oveja	Tiempo (días)	v_h	v_h^*	
				$\kappa = 0.0009$	$\kappa = 0.008$
F_1	2	79	0.327	0.137	0.239
F_2	2	79	0.293	0.137	0.239
F_3	2	79	0.316	0.137	0.239
F_4	2	79	0.286	0.137	0.239
F_5	3	35	0.273	0.125	0.153
F_6	6	37	0.195	0.125	0.157
F_7	6	37	0.231	0.125	0.157
F_8	11	50	0.265	0.129	0.185
F_9	11	50	0.262	0.129	0.185
F_{10}	11	50	0.312	0.129	0.185
F_{11}	11	50	0.322	0.129	0.185

Tabla 3.6: Fracción volumétrica en las muestras de tejido fibroso del mineral medido (v_h , tabla 3.5) y estimado en función del tiempo desde la colocación del distractor (v_h^*) para los dos valores límite del parámetro κ : $\kappa = 0.0009$ [94] y $\kappa = 0.008$ [182].

como varios estudios han confirmado [142, 227], en contra de lo que ocurre con otros tipos de colágeno, propios de tejidos no mineralizados. Dicho de otra forma, las moléculas de colágeno tipo I son puntos de deposición preferente del mineral y si el tejido fibroso tiene mayor contenido de colágeno, atraerá el mineral más rápidamente. Si además el colágeno está menos compactado (más desorganizado) tendrá una mayor superficie de exposición para que el mineral se deposite en el espacio interfibrilar. Por otro lado, la irrigación de la zona fracturada es absolutamente esencial para la correcta formación del callo óseo, la unión de la fractura y la posterior remodelación de dicho callo [63]. En este sentido, el flujo sanguíneo que llega a esta zona proveniente de los vasos del tejido circundante puede ser hasta 6 veces mayor que el flujo sanguíneo en el tejido óseo sano [63]. Un mayor flujo sanguíneo pondría a disposición del tejido fibroso una mayor cantidad de mineral que en el caso del tejido lamelar. Por último, hay que tener en cuenta que el tamaño promedio de los cristales de hidroxiapatita en el caso del tejido fibroso es menor que en el tejido lamelar, $32 \times 19 \times 3$ (nm) en el tejido fibroso [217] frente a $50 \times 25 \times 3$ (nm) en el tejido lamelar [198]. Esto puede implicar dos cosas: que los cristales de mineral del tejido fibroso se mueven con más facilidad por el espacio interfibrilar y que coalescen hasta un tamaño más pequeño, mientras

que la coalescencia de los cristales más grandes del tejido lamelar es seguramente más lenta.

3.7.2. Composición elemental de las cenizas

Los resultados de estas medidas, que aparecen en la tabla 3.4, han sido comparadas con los valores de referencia del mineral de hidroxiapatita pura: $Ca_5(PO_4)_3OH$, fig. 3.6. La fracción másica, m_x^* , de los elementos que componen la hidroxiapatita pura es:

$$m_{Ca}^* = \frac{5 \cdot 40}{5 \cdot 40 + 3 \cdot 31 + 13 \cdot 16 + 1} = 0.3984 \quad (3.7a)$$

$$m_P^* = \frac{3 \cdot 31}{5 \cdot 40 + 3 \cdot 31 + 13 \cdot 16 + 1} = 0.1853 \quad (3.7b)$$

$$m_O^* = \frac{13 \cdot 16}{5 \cdot 40 + 3 \cdot 31 + 13 \cdot 16 + 1} = 0.4143 \quad (3.7c)$$

$$m_H^* = \frac{1}{5 \cdot 40 + 3 \cdot 31 + 13 \cdot 16 + 1} = 0.0020 \quad (3.7d)$$

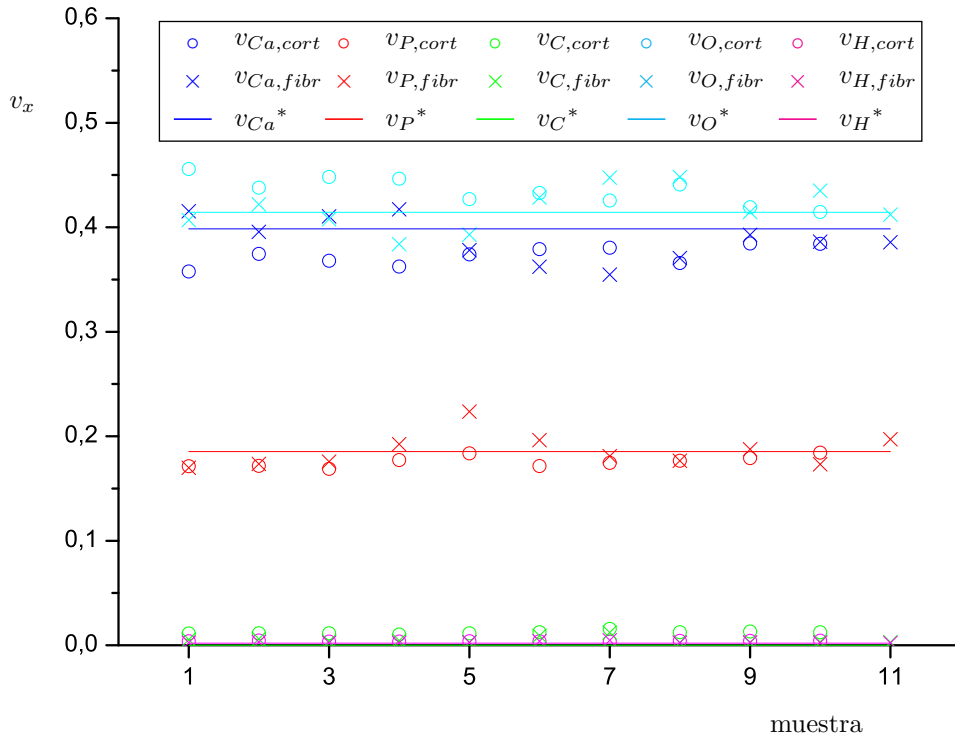


Figura 3.6: Composición elemental en masa de calcio (azul), fósforo (rojo), carbono (verde), oxígeno (cyan) e hidrógeno (magenta) en las muestras de tejido cortical (\circ) y fibroso (\times), así como el valor de referencia de la hidroxiapatita pura.

Si se comparan dichos valores con los de las muestras ensayadas se podría cuantificar el grado de impureza del mineral en el tejido fibroso, que provoca una deformación de los cristales de mineral. La forma hexagonal regular de los cristales de hidroxiapatita está supeditada a que la relación másica de calcio frente a fósforo se mantenga en su valor de referencia, $\frac{Ca}{P} = \frac{5.40}{3.31} = 2.15$. Cualquier variación en dicha cantidad producirá un cristal de mineral amorfo, en el que se pierde la forma hexagonal regular, producido por la sustitución de iones fosfato (PO_4^{3-}) con iones carbonato (CO_3^{2-}) y fosfato de hidrógeno (HPO_4^{2-}).

Se ha realizado un análisis estadístico de los valores de la relación $\frac{Ca}{P}$ para las muestras de tejido fibroso y lamelar. El procedimiento seguido es el mismo que el realizado anteriormente: primero se ha realizado un test de Levene para comparar las varianzas de las muestras y así determinar el tipo de test de contraste de hipótesis a realizar. Los resultados del test de Levene muestran que se trata de muestras heterocedásticas ($p = .011$), por lo que es conveniente aplicar un test de Welch. Con dicho test se ha comparado la relación $\frac{Ca}{P}$ en las muestras de tejido lamelar cortical y fibroso. Aunque dicha relación está ligeramente más alejada de la estequiométrica en el caso del tejido fibroso, esta diferencia no es significativa: $\frac{Ca}{P} = 2.122 \pm 0.064$ para el tejido cortical y $\frac{Ca}{P} = 2.101 \pm 0.224$ para el tejido fibroso, $t(11.8) = 0.3$, $p = .384$ (fig. 3.7). El valor medio de la relación $\frac{Ca}{P}$ en cualquier caso es muy parecido y muy similar al de la hidroxiapatita pura. En el caso de las muestras de tejido fibroso, sí se observa una mayor dispersión de los resultados, que es casi inexistente en el caso del tejido lamelar. Esto quiere decir que es más probable encontrar cristales amorfos en el tejido fibroso aunque sean pocos. Este leve amorfismo de los cristales de hidroxiapatita es el que ha llevado a aproximarlos por un elipsoide en el capítulo 4, más que por un paralelepípedo como sería más correcto en un cristal de hidroxiapatita pura.

Legros y cols. [136] determinaron experimentalmente la relación $\frac{Ca}{P}$ en ratas y ganado bovino, obteniendo los datos de la tabla 3.7. Si se comparan los valores de la segunda columna con los medidos en esta tesis para las muestras de tejido fibroso se observa que los resultados son similares en los ejemplares adultos. La relación $\frac{Ca}{P}$ va creciendo y acercándose a la estequiométrica con la edad del individuo. En la fase de crecimiento la formación de tejido nuevo es más rápida y eso puede hacer que la deposición de mineral sea más desorganizada y por tanto más alejada de la estequiométrica, como ocurriría también en el caso del tejido fibroso en callos de fractura.

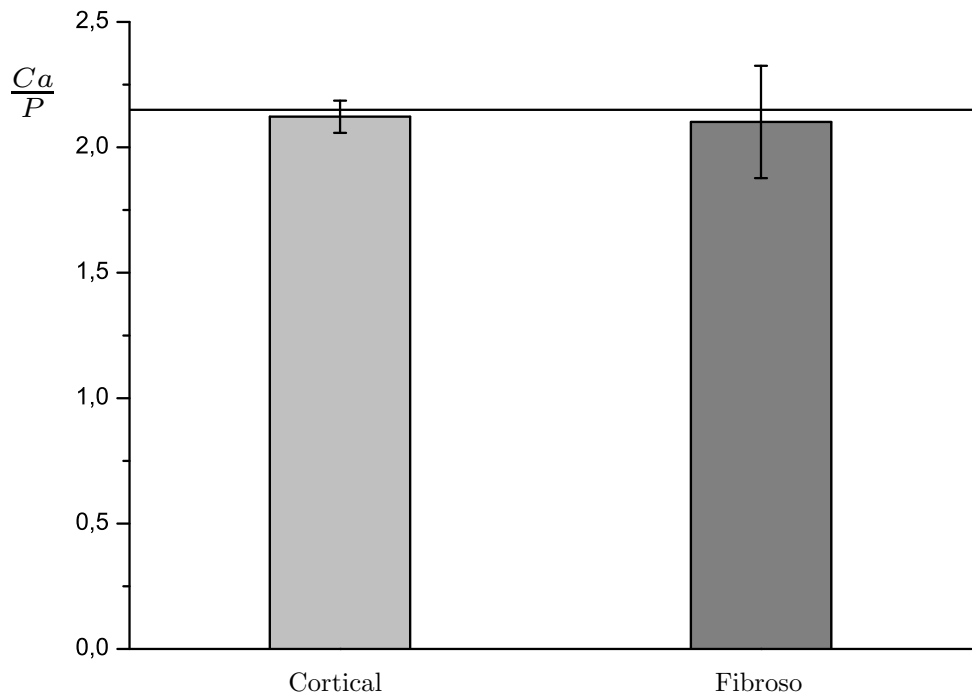


Figura 3.7: Fracción Ca/P para las muestras de tejido cortical y fibroso en comparación con el valor de referencia de la hidroxiapatita pura.

Animales	$\frac{Ca}{P}$ molar	$\frac{Ca}{P}$ másica
Rata		
al nacer	1.51	1.95
30 días	1.60	2.06
1 año	1.65	2.13
Bovino		
2 meses	1.65	2.13
7 años	1.69	2.18

Tabla 3.7: Valores de la relación $\frac{Ca}{P}$ obtenidos por Legros y cols. [136] en ratas y ganado bovino de diferentes edades. Se incluye tanto la relación molar como la relación másica de dichos elementos en los cristales de mineral analizados.

Capítulo 4

Modelo micromecánico del tejido fibroso

4.1. Introducción

El tejido óseo es capaz de reparar las fracturas óseas para así conseguir una recuperación de las propiedades mecánicas del hueso. Sin embargo, esta reparación no es inmediata, sino que se pueden distinguir varias fases que ya fueron comentadas en el capítulo 2. Cuando la inflamación propia de la fractura llega a su fin y el hematoma desaparece, la aparición del callo es esencial, ya que con él el cuerpo será capaz de proveer rápidamente de rigidez a la zona de fractura y reducir en la medida de lo posible las deformaciones de la misma. Debido a que el callo se forma muy rápidamente el tejido que lo forma está muy desorganizado. Además, como se vio en el capítulo 3, tiene un contenido orgánico más alto que el del tejido lamelar. Todo esto hace que tenga una rigidez más baja que el tejido lamelar y unas peores características mecánicas, en general. El posterior proceso de remodelación ósea del callo solucionará este problema.

Antes de que comience su remodelación la estructura del callo óseo de fractura es similar a la estructura interna de materiales compuestos típicos: posee una matriz mineral y fibrillas de colágeno dispuestas en orientaciones aleatorias [215] (fig. 4.1). También puede tener lugar una reorientación de las fibrillas de colágeno en las direcciones principales de carga como se ha observado en tejido óseo inmaduro de fetos humanos [218], lo que hace al tejido algo más eficiente desde el punto de vista resistente. Además, el callo se va endureciendo a lo largo de la fase reparatoria debido al incremento de la fracción volumétrica de material de

hidroxiapatita por el proceso de mineralización del tejido.

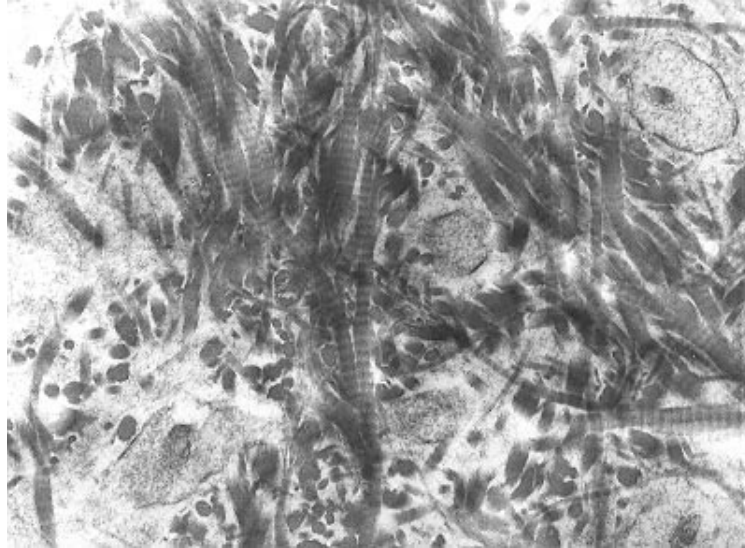


Figura 4.1: Micrografía tomada mediante microscopio electrónico de barrido (SEM) de la matriz de tejido fibroso, en la que se observa la disposición desorganizada de las fibrillas de colágeno. Tomada de [106].

Tanto el contenido mineral como la orientación de las fibrillas de colágeno en el tejido tienen un gran efecto en las propiedades mecánicas del tejido óseo [86]. Esta influencia va a ser objeto de estudio en este capítulo. En primer lugar se van a explicar los dos métodos usados en el presente modelo micromecánico para la determinación de las propiedades de un material compuesto: el método de homogeneización de Eshelby con sus variantes y el método de las inclusiones periódicas, para, a continuación, formular el modelo micromecánico propuesto en esta tesis para el tejido fibroso.

4.2. Materiales compuestos con inclusiones diluidas: Solución de Eshelby

Debido a la complejidad de este método, y para fijar la nomenclatura, se introduce brevemente el método de homogeneización de Eshelby para inclusiones diluidas [57], así como las diferentes adaptaciones de dicho método en función de la microestructura particular de cada caso: la formulación de Mori-Tanaka para inclusiones no diluidas aunque en bajas concentraciones [168], el método *Self-Consistent Scheme* (SCS) para concentraciones más

altas [89, 101], la adaptación de ambos al caso de inclusiones no alineadas [60], y el método de las inclusiones periódicas desarrollado por Nemat-Nasser y Hori [173].

En primer lugar conviene aclarar el concepto de homogeneización. En estos métodos se utiliza el campo de tensiones σ (o deformaciones ε) medio como una medida de lo que ocurre en el dominio de cada una de las fases, ya sea matriz o inclusiones:

$$\langle \sigma \rangle^p = \frac{1}{V^p} \int_{V^p} \sigma(\mathbf{x}) dV^p \quad (4.1a)$$

$$\langle \varepsilon \rangle^p = \frac{1}{V^p} \int_{V^p} \varepsilon(\mathbf{x}) dV^p \quad (4.1b)$$

donde $\sigma(\mathbf{x})$ y $\varepsilon(\mathbf{x})$ son las tensiones y deformaciones locales del material, respectivamente, $\langle \rangle$ denota un promedio de dichas variables en la fase p (matriz o inclusión) y V^p es el volumen de dicha fase. Teniendo en cuenta esto, es fácil demostrar que:

$$\langle \sigma \rangle = \sum_p \xi^p \langle \sigma \rangle^p \quad (4.2a)$$

$$\langle \varepsilon \rangle = \sum_p \xi^p \langle \varepsilon \rangle^p \quad (4.2b)$$

donde $\xi^p = \frac{V^p}{\sum V^p}$ es la fracción volumétrica de la fase p y los promedios sin superíndice corresponden al composite en su conjunto. Este par de ecuaciones constituyen el proceso de homogeneización, que permite calcular tensiones y deformaciones en el composite a partir de las tensiones y deformaciones en cada una de las fases.

El concepto de localización es justamente el contrario: conocidas las variables promedio del composite se calculan las de cada una de las fases, por medio de los tensores \mathbf{A}^p y \mathbf{B}^p , conocidos como tensores de localización de las deformaciones y las tensiones de la fase p , respectivamente [100]¹:

$$\langle \sigma \rangle^p = \mathbf{B}^p \langle \sigma \rangle \quad (4.3a)$$

$$\langle \varepsilon \rangle^p = \mathbf{A}^p \langle \varepsilon \rangle \quad (4.3b)$$

Sea un material compuesto únicamente por dos fases: una matriz m , cuyas propiedades están definidas por los tensores de rigidez y flexibilidad \mathbf{C}^m y \mathbf{D}^m , respectivamente, y una única inclusión i , cuyos tensores de comportamiento son \mathbf{C}^i y \mathbf{D}^i . La fracción volumétrica de inclusión con respecto al volumen total de material se designa, en el caso de una inclusión,

¹El tensor \mathbf{A}^p es también conocido como tensor de Wu [242].

sin superíndice, por $\xi = \frac{V^i}{V}$. Al tratarse de un material compuesto de dos fases, la fracción volumétrica de matriz será, por tanto, $1 - \xi$. La ec. (4.2) queda en ese caso:

$$\langle \boldsymbol{\sigma} \rangle = \xi \langle \boldsymbol{\sigma} \rangle^i + (1 - \xi) \langle \boldsymbol{\sigma} \rangle^m \quad (4.4a)$$

$$\langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle = \xi \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle^i + (1 - \xi) \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle^m \quad (4.4b)$$

Sustituyendo la ec. (4.3b) en (4.4b):

$$\langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle = \xi \mathbf{A}^i \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle + (1 - \xi) \mathbf{A}^m \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle = [\xi \mathbf{A}^i + (1 - \xi) \mathbf{A}^m] \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle \quad (4.5)$$

de lo que se deduce:

$$\xi \mathbf{A}^i + (1 - \xi) \mathbf{A}^m = \mathbf{I} \quad (4.6)$$

Un desarrollo análogo se podría seguir con las tensiones para llegar a la ecuación que relaciona los tensores de localización \mathbf{B}^i y \mathbf{B}^m :

$$\xi \mathbf{B}^i + (1 - \xi) \mathbf{B}^m = \mathbf{I} \quad (4.7)$$

Los campos de tensiones y deformaciones se relacionan a través de los tensores de rigidez:

$$\langle \boldsymbol{\sigma} \rangle = \mathbf{C} \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle \quad (4.8a)$$

$$\langle \boldsymbol{\sigma} \rangle^m = \mathbf{C}_m \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle^m \quad (4.8b)$$

$$\langle \boldsymbol{\sigma} \rangle^i = \mathbf{C}_i \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle^i \quad (4.8c)$$

donde \mathbf{C} es el tensor de rigidez del composite. Sustituyendo las ecs. (4.3b) y (4.8) en (4.4a) se obtiene:

$$\langle \boldsymbol{\sigma} \rangle = \xi \mathbf{C}_i \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle^i + (1 - \xi) \mathbf{C}_m \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle^m = \xi \mathbf{C}_i \mathbf{A}^i \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle + (1 - \xi) \mathbf{C}_m \mathbf{A}^m \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle = \mathbf{C} \langle \boldsymbol{\varepsilon} \rangle \quad (4.9)$$

y utilizando la ec. (4.6):

$$\mathbf{C} = \xi \mathbf{C}_i \mathbf{A}^i + (1 - \xi) \mathbf{C}_m \mathbf{A}^m = \xi \mathbf{C}_i \mathbf{A}^i + \mathbf{C}_m (\mathbf{I} - \xi \mathbf{A}^i) = \mathbf{C}_m + \xi (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m) \mathbf{A}^i \quad (4.10)$$

De esta forma, es posible evaluar el tensor de comportamiento del composite, \mathbf{C} , a partir del de sus componentes, \mathbf{C}_i y \mathbf{C}_m , y de los tensores de localización, \mathbf{A}_i y \mathbf{A}_m . En este caso

solo son necesarios los tensores de localización de la inclusión, aunque un desarrollo análogo se podría realizar con los de la matriz.

Para determinar los tensores de localización es necesario realizar algunas suposiciones. Si la inclusión se puede considerar que está diluida en el seno del material, esto es $\xi \ll 1$, es posible obtener una expresión matemática de los tensores **A** y **B**. El procedimiento físico para llegar a dicha expresión se describe a continuación [10, 101, 239].

Se tiene un material compuesto por matriz e inclusión (fig. 4.2.a), que es sometido a un campo de tensiones lejano σ_a ¹. Si se conociera el tensor de rigidez del material compuesto, **C**, el campo de deformaciones global sería $\varepsilon_a = \mathbf{C}\sigma_a$. Debido a la suposición de inclusión diluida, las deformaciones en la matriz serán prácticamente iguales a las del material completo: $\varepsilon_a = \varepsilon_a^m$.

El estado tensional final de la inclusión, $\langle \sigma \rangle_{nh}^i$, será:

$$\langle \sigma \rangle_{nh}^i = \mathbf{C}_i \langle \varepsilon \rangle_{nh}^i \quad (4.11)$$

donde $\langle \varepsilon \rangle_{nh}^i$ es la deformación de la inclusión cuando el composite se somete a la tensión de campo lejano. El subíndice *nh* corresponde a las siglas *no homogénea*, como es el composite real, por contraposición al modelo homogéneo que se analiza a continuación. Tanto la tensión como la deformación en la inclusión serán uniformes en el caso de que la inclusión sea elipsoidal [57].

Supóngase ahora un material exactamente igual que el anterior, en el que se ha sustituido la inclusión por otra de la misma geometría pero con las propiedades mecánicas que la matriz, denominada inclusión homogénea equivalente, fig. 4.2.b. Inicialmente el material está libre de tensiones, tanto interna como externamente. La inclusión, por separado, es sometida a un campo de deformaciones ε_τ que no introduce ningún estado tensional en ella². A ε_τ se le conoce como “eigenstrain”. Para volver a colocar la inclusión homogénea en la matriz no deformada sería necesario aplicar de nuevo el mismo campo de deformaciones anterior hasta que $\varepsilon = 0$, es decir, una carga de compresión $-\mathbf{C}_m \varepsilon_\tau$. Si se introduce la inclusión en el hueco dejado por la matriz y se libera esa carga de compresión, la inclusión intentará recuperar la deformación ε_τ , pero ahora estará restringida por la matriz. Alcanzará por tanto una deformación ε^i , intermedia, y estará sometida a un estado tensional $\sigma^i = \mathbf{C}_m (\varepsilon^i - \varepsilon_\tau)$. Nótese que se usa **C_m** por tratarse de la inclusión denominada homogénea equivalente. El

¹Este campo de tensiones lejano está aplicado en el contorno del material, el cual está suficientemente alejado de la inclusión.

²Esto podría ser conseguido, por ejemplo, mediante dilatación térmica sometiendo a la inclusión a una variación de temperatura.

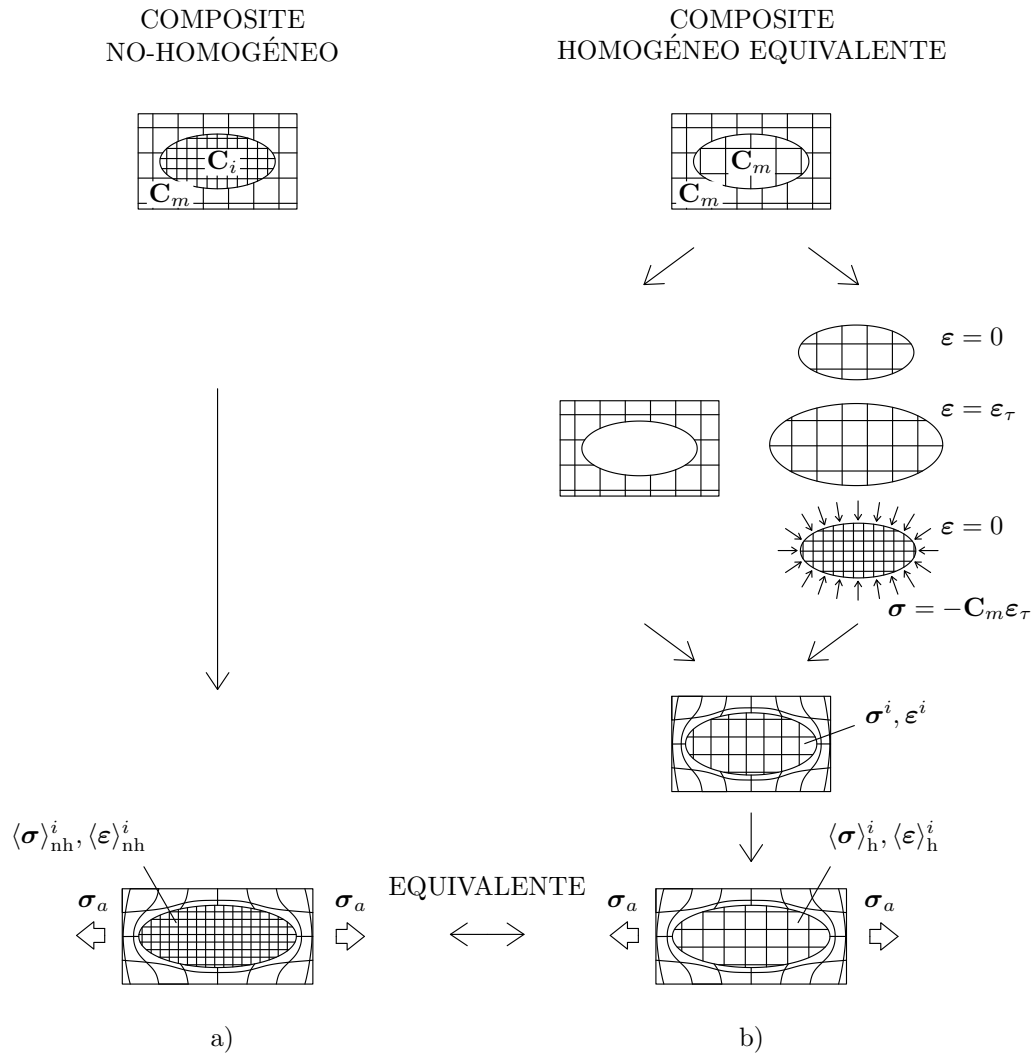


Figura 4.2: Descripción gráfica del procedimiento de la inclusión equivalente para un sistema matriz-inclusión. Adaptado de Withers y cols. [239].

material es, finalmente, sometido a un campo de tensiones lejano σ_a . Dado que la inclusión está diluida, la deformación que provoca σ_a sobre la matriz será la misma que en el caso no-homogéneo, $\varepsilon_a = \varepsilon_a^m$. La inclusión seguirá ocupando un hueco dentro de la matriz y, por tanto, esta deformación ε_a se le sumará a la deformación que tenía la inclusión en el paso anterior. El estado tensional final de la inclusión homogénea, $\langle \sigma \rangle_h^i$, y su deformación, $\langle \varepsilon \rangle_h^i$, serán, por tanto:

$$\langle \sigma \rangle_h^i = \mathbf{C}_m \left(\langle \varepsilon \rangle_h^i - \varepsilon_\tau \right) \quad (4.12a)$$

$$\langle \varepsilon \rangle_h^i = \varepsilon_a + \varepsilon^i \quad (4.12b)$$

Se pretende ahora que ambos componentes sean iguales. Para ello ε_τ será elegido tal que los estados de tensión y deformación en la inclusión no-homogénea y en la inclusión homogénea equivalente sean iguales, es decir, $\langle \sigma \rangle_{nh}^i = \langle \sigma \rangle_h^i = \langle \sigma \rangle^i$ y $\langle \varepsilon \rangle_{nh}^i = \langle \varepsilon \rangle_h^i = \langle \varepsilon \rangle^i$. Recordando la ec. (4.11) en la que se eliminan los subíndices:

$$\langle \sigma \rangle^i = \mathbf{C}_i \langle \varepsilon \rangle^i = \mathbf{C}_m \left(\langle \varepsilon \rangle^i - \varepsilon_\tau \right) \quad (4.13)$$

ε_τ no es más que un artificio matemático para lograr la homogeneización del material. Este eigenstrain y la deformación ε^i están relacionados a través del conocido como tensor de Eshelby [57], \mathbf{S} , que es tratado en el anexo A. Este tensor de Eshelby proporciona la deformación que finalmente adquiere la inclusión al volver a introducirse en el hueco de la matriz tras haber sido sometida a la deformación ε_τ . Es por tanto un tensor que depende únicamente de la forma de la inclusión y del tensor de comportamiento de la matriz:

$$\varepsilon^i = \mathbf{S} \varepsilon_\tau \quad (4.14)$$

Si se despeja ε_τ de la ec. (4.13):

$$\varepsilon_\tau = -\mathbf{D}_m (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m) \langle \varepsilon \rangle^i \quad (4.15)$$

De la ec. (4.12b) se tiene que:

$$\langle \varepsilon \rangle^i = \varepsilon_a + \varepsilon^i = \varepsilon_a + \mathbf{S} \varepsilon_\tau = \varepsilon_a - \mathbf{S} \mathbf{D}_m (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m) \langle \varepsilon \rangle^i \quad (4.16)$$

de donde se despeja $\langle \varepsilon \rangle^i$:

$$\langle \varepsilon \rangle^i = [\mathbf{I} + \mathbf{S} \mathbf{D}_m (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m)]^{-1} \varepsilon_a \quad (4.17)$$

Como ya se ha comentado, en el caso de inclusiones muy diluidas se tiene que $\varepsilon_a \simeq \varepsilon_a^m = \mathbf{D}_m \sigma_a$, por lo que:

$$\langle \sigma \rangle^i = \mathbf{C}_i \langle \varepsilon \rangle^i = \mathbf{C}_i [\mathbf{I} + \mathbf{S} \mathbf{D}_m (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m)]^{-1} \mathbf{D}_m \sigma_a \quad (4.18)$$

σ_a representa la carga aplicada al sólido completo, por lo que $\sigma_a = \langle \sigma \rangle$ y $\varepsilon_a = \langle \varepsilon \rangle$, siendo $\langle \sigma \rangle$ y $\langle \varepsilon \rangle$ los tensores de tensiones y deformaciones medios del material que aparecen en las ecs. (4.3). Por lo tanto, se pueden identificar los tensores de localización de la inclusión, que se denominan diluidos, de las ecs. (4.17) y (4.18) como:

$$\mathbf{A}_{dil}^i = [\mathbf{I} + \mathbf{S} \mathbf{D}_m (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m)]^{-1} \quad (4.19a)$$

$$\mathbf{B}_{dil}^i = \mathbf{C}_i [\mathbf{I} + \mathbf{S} \mathbf{D}_m (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m)]^{-1} \mathbf{D}_m \quad (4.19b)$$

Los tensores de localización de la matriz, \mathbf{A}^m y \mathbf{B}^m , pueden ser fácilmente obtenidos a partir de los de la inclusión por medio de las ecs. (4.6) y (4.7). Con estos tensores de localización y la ec. (4.10) se puede obtener el tensor de comportamiento del composite.

4.2.1. Método de homogeneización de Mori-Tanaka

Todo el desarrollo anterior, válido sólo para inclusiones diluidas, es utilizado como punto de partida por el método Mori-Tanaka [20, 168]. En este método, ahora válido para composites no diluidos (aunque es necesario que la concentración de inclusiones siga siendo relativamente baja), la superposición entre las inclusiones y el hecho de que estas están en pequeña proporción respecto a la matriz permite aproximar σ_a y ε_a , tensiones y deformaciones en el campo lejano, en las ecs. (4.17) y (4.18) por las tensiones y deformaciones medias en la matriz, $\langle \sigma \rangle^m$ y $\langle \varepsilon \rangle^m$:

$$\langle \sigma \rangle^i = \mathbf{B}_{dil}^i \langle \sigma \rangle^m \quad (4.20a)$$

$$\langle \varepsilon \rangle^i = \mathbf{A}_{dil}^i \langle \varepsilon \rangle^m \quad (4.20b)$$

De las ecs. (4.5) y (4.20b) se tiene que:

$$\langle \varepsilon \rangle = \xi \langle \varepsilon \rangle^i + (1 - \xi) \langle \varepsilon \rangle^m = \xi \mathbf{A}_{dil}^i \langle \varepsilon \rangle^m + (1 - \xi) \langle \varepsilon \rangle^m = [\xi \mathbf{A}_{dil}^i + (1 - \xi) \mathbf{I}] \langle \varepsilon \rangle^m \quad (4.21)$$

Despejando $\langle \varepsilon \rangle^m$ y sustituyendo de nuevo la ec. (4.20b):

$$\langle \varepsilon \rangle^i = \mathbf{A}_{dil}^i [\xi \mathbf{A}_{dil}^i + (1 - \xi) \mathbf{I}]^{-1} \langle \varepsilon \rangle \quad (4.22)$$

de lo cual se deduce el valor del tensor de localización de deformaciones de Mori-Tanaka:

$$\mathbf{A}^i_{MT} = \mathbf{A}^i_{dil} [\xi \mathbf{A}^i_{dil} + (1 - \xi) \mathbf{I}]^{-1} \quad (4.23)$$

y de forma análoga el tensor de localización de tensiones:

$$\mathbf{B}^i_{MT} = \mathbf{B}^i_{dil} [\xi \mathbf{B}^i_{dil} + (1 - \xi) \mathbf{I}]^{-1}, \quad (4.24)$$

quedando la expresión del tensor de rigidez del composite, según la ec. (4.10):

$$\mathbf{C}_{MT} = \mathbf{C}_m + \xi (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m) \mathbf{A}^i_{MT} \quad (4.25)$$

4.2.2. Método de Ferrari y Johnson para inclusiones con orientaciones aleatorias

La ec. (4.25) es válida para una determinada orientación de las inclusiones respecto a la matriz, la cual se tiene en cuenta tanto en los tensores de rigidez \mathbf{C}_i y \mathbf{C}_m como en el tensor de Eshelby \mathbf{S} . Es por ello por lo que este método es válido para tratar materiales compuestos con inclusiones alineadas en una sola dirección, muy común en materiales artificiales en los que se controla dicha orientación para rigidizar el material en cierta orientación. Sin embargo, ese no es el caso del tejido fibroso, el cual presenta una distribución de fibrillas no alineadas y prácticamente aleatoria (fig. 4.1). Para este tipo de composites se puede seguir el procedimiento propuesto por Ferrari y Johnson [60] que es una extensión del método de Mori-Tanaka para inclusiones con orientación aleatoria. En dicho procedimiento se sustituye el concepto de tensores de concentración y localización absolutos por el de tensores promedio en el espacio de la distribución, tal y como se describe a continuación. Se tiene que el tensor de rigidez del composite usando la formulación de Ferrari, \mathbf{C}_{MTF} , es:

$$\mathbf{C}_{MTF} = \mathbf{C}_m + \xi \{ (\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m) \mathbf{A}^i_{MTF} \} \quad (4.26)$$

donde el tensor de localización de deformaciones de la formulación de Ferrari \mathbf{A}^i_{MTF} se define a partir de la ec. (4.23) como:

$$\mathbf{A}^i_{MTF} = \mathbf{A}^i_{dil} [\xi \{ \mathbf{A}^i_{dil} \} + (1 - \xi) \mathbf{I}]^{-1} \quad (4.27)$$

donde $\{ \}$ denota que la variable se ha promediado de la siguiente forma.

Para un tensor \mathbf{F} cualquiera se define su promedio por:

$$\begin{aligned}
\{\mathbf{F}\} &= \oint \mathbf{F}(\mathbf{g}) \rho(\mathbf{g}) d\mathbf{g} = \\
&= \frac{1}{\bar{\rho}} \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \mathbf{F}(\mathbf{g}) \rho(\mathbf{g}) \sin \Phi d\phi_1 d\Phi d\phi_2
\end{aligned} \tag{4.28}$$

donde \oint es la integral triple en el espacio de coordenadas esféricas, \mathbf{g} es la terna de ángulos de Euler que definen la orientación de la fibra ($\Phi \in (0, \pi)$, $\phi_1 \in (0, 2\pi)$ y $\phi_2 \in (0, 2\pi)$, fig. 4.3.a), $\mathbf{F}(\mathbf{g})$ es el tensor \mathbf{F} girado en la dirección definida por \mathbf{g} , $\rho(\mathbf{g})$ es la función de probabilidad de distribución y $\bar{\rho}$ una constante que será definida más adelante.

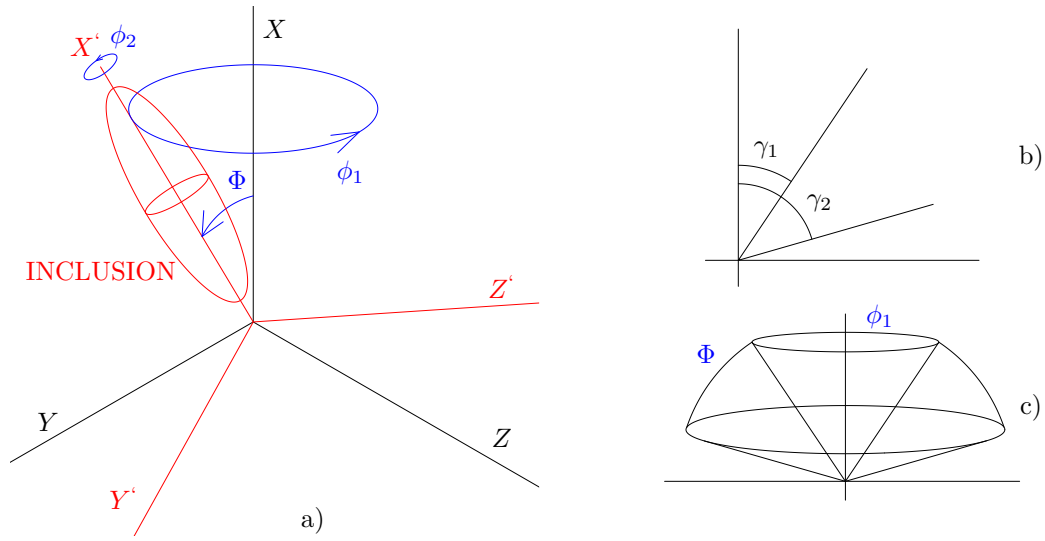


Figura 4.3: a) Representación de la orientación de la fibrilla con sus ejes locales (rojo), los ejes globales (negro) y los ángulos entre ellos (azul), b) ejemplo de valores tomados para γ_1 y γ_2 y c) distribución de las fibrillas en el espacio tomando dichos valores.

La función de probabilidad de distribución se define como:

$$\rho(\mathbf{g}) d\mathbf{g} = \frac{dV(\mathbf{g})}{V_f} \tag{4.29}$$

con V_f el volumen total de fibras en el compuesto y $dV(\mathbf{g})$ el volumen de fibras en el rango $[\mathbf{g}, \mathbf{g} + d\mathbf{g}]$, de modo que:

$$\oint \rho(\mathbf{g}) d\mathbf{g} = 1 \tag{4.30}$$

De esta forma, conocida la probabilidad con la que las inclusiones están orientadas en una determinada orientación \mathbf{g} a través de la función $\rho(\mathbf{g})$, es posible integrar los tensores de las

ecs. (4.26) y (4.26) para obtener el tensor de rigidez (o de forma análoga el de flexibilidad) de un sólido compuesto por una matriz con inclusiones no alineadas, como es el caso del tejido fibroso.

En esta tesis se va a suponer que las inclusiones pueden ocupar una cierta región del espacio definida por $\gamma_1, \dots, \gamma_6$ y con una densidad de probabilidad de orientación $\rho(\mathbf{g})$ uniforme:

$$\rho(\mathbf{g}) = \begin{cases} \hat{\rho} & \forall \Phi \in [\gamma_1, \gamma_2], \phi_1 \in [\gamma_3, \gamma_4], \phi_2 \in [\gamma_5, \gamma_6] \\ 0 & \text{resto} \end{cases} \quad (4.31)$$

donde $\hat{\rho}$ es una constante. Las inclusiones se suponen elipsoidales de manera general. Si el material que las forma tiene ciertas simetrías (es isótropo o transversalmente isótropo con dirección preferente el eje X^i local), el giro ϕ_2 es irrelevante en la formulación. También se supondrá la simetría polar del composite, es decir que el ángulo ϕ_1 también es irrelevante. Así, de manera general, se considerará que las inclusiones pueden estar orientadas dentro del espacio comprendido entre dos conos de ejes el eje X global y ángulos en el vértice γ_1 y γ_2 (fig. 4.3b y 4.3c) y que dentro de ellos se distribuyen de manera uniforme. Este caso general se puede particularizar. Así, por ejemplo, si las inclusiones se distribuyen uniformemente en todas las direcciones del espacio se tiene que $\gamma_1 = 0^\circ$ y $\gamma_2 = \pi/2$ ¹, y si las inclusiones están alineadas en torno a una dirección preferente, como afirman Su y cols. [218], se tiene $\gamma_1 = 0^\circ$ y $\gamma_2 = \overline{\gamma_2}$, un cierto valor que dependerá del grado de alineación. La función de densidad de probabilidad será entonces:

$$\rho(\mathbf{g}) = \rho(\Phi) = \begin{cases} \hat{\rho} & \forall \Phi \in [\gamma_1, \gamma_2] \\ 0 & \forall \Phi \in [0, \gamma_1) \cup (\gamma_2, \pi] \end{cases} \quad (4.32)$$

La constante $\bar{\rho}$ se define imponiendo la condición dada por la ec. (4.30). Teniendo en cuenta la definición de ρ dada en la ec. (4.32) se tiene:

$$\begin{aligned} \oint \rho(\mathbf{g}) d\mathbf{g} &= \frac{1}{\bar{\rho}} \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \rho(\Phi) \sin \Phi d\phi_1 d\Phi d\phi_2 = \frac{4\hat{\rho}\pi^2}{\bar{\rho}} \int_{\gamma_1}^{\gamma_2} \sin \Phi d\Phi = \\ &= \frac{4\hat{\rho}\pi^2}{\bar{\rho}} (\cos \gamma_1 - \cos \gamma_2) = 1 \quad \Rightarrow \\ \Rightarrow \quad \bar{\rho} &= 4\hat{\rho}\pi^2 (\cos \gamma_1 - \cos \gamma_2) \end{aligned} \quad (4.33)$$

¹ $\gamma_2 = \pi/2$ y no π porque al ser inclusiones infinitas, los ángulos $\pi/2 < \gamma_2 \leq \pi$ ya están cubiertos.

Una vez conocido el valor de la función de probabilidad de distribución es necesario aplicar la transformación $\{\}$ a los tensores de las ecs. (4.26) y (4.27). Para ello se realiza una integral triple en todo el dominio de la distribución de inclusiones. Sin embargo, las inclusiones son transversalmente isotropas con dirección preferente la dirección longitudinal, como se verá en la sección 4.4. Y esto hace que ϕ_2 no intervenga en la integración, como ya se ha dicho. Por lo tanto, el promedio de Ferrari y Johnson para un tensor genérico \mathbf{F} resulta en este caso:

$$\begin{aligned} \{\mathbf{F}\} &= \frac{1}{\bar{\rho}} \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \mathbf{F}(\mathbf{g}) \rho(\Phi) \sin \Phi \, d\phi_1 \, d\Phi \, d\phi_2 = \frac{2\pi\hat{\rho}}{\bar{\rho}} \int_0^{2\pi} \int_{\gamma_1}^{\gamma_2} \mathbf{F}(\mathbf{g}) \sin \Phi \, d\phi_1 \, d\Phi = \\ &= \frac{1}{2\pi(\cos \gamma_1 - \cos \gamma_2)} \int_0^{2\pi} \int_{\gamma_1}^{\gamma_2} \mathbf{F}(\mathbf{g}) \sin \Phi \, d\phi_1 \, d\Phi \end{aligned} \quad (4.34)$$

Para realizar esta doble integración de forma numérica se definió una malla (fig. 4.4) para discretizar el dominio de integración y así sustituir la integral por un sumatorio. Dicho sumatorio se dividió en tres términos: uno doble para la zona central ($\Phi \in (\gamma_1, \gamma_2)$) y dos sumatorios simples para los extremos del dominio ($\Phi = \gamma_1, \gamma_2$):

$$\begin{aligned} \{\mathbf{F}\} \simeq & \frac{1}{2\pi(\cos \gamma_1 - \cos \gamma_2)} \left[\sum_{\Phi=\gamma_1+e_1}^{\gamma_2-e_1} \sum_{\phi_1=0}^{360-e_2} \mathbf{F}(\Phi, \phi_1) \sin \Phi e_1 e_2 + \right. \\ & \left. + \sum_{\phi_1=0}^{360-e_2} \mathbf{F}(\gamma_1, \phi_1) \sin \gamma_1 \frac{e_1 e_2}{2} + \sum_{\phi_1=0}^{360-e_2} \mathbf{F}(\gamma_2, \phi_1) \sin \gamma_2 \frac{e_1 e_2}{2} \right] \end{aligned} \quad (4.35)$$

donde $\Delta\Phi = e_1$ y $\Delta\phi_1 = e_2$ representan los incrementos de las variables en la integración numérica.

4.2.3. Self-Consistent Scheme

A veces no es posible aceptar la premisa de que la concentración de inclusiones es tan baja como para que el método Mori-Tanaka sea válido. En efecto, a partir de un cierto valor de la fracción volumétrica de inclusiones, ξ , la suposición hecha en la ec. (4.18) de inclusiones diluidas, que implica que $\boldsymbol{\varepsilon}_a \simeq \boldsymbol{\varepsilon}_a^m = \mathbf{D}_m \boldsymbol{\sigma}_a$, ya no es válida. En estos casos se puede usar un esquema auto-consistente (*Self-Consistent Scheme*) para estimar el tensor de rigidez del composite, denominado ahora \mathbf{C}_{SCS} . Este esquema supone que la inclusión ya no está embebida en la matriz, sino en un composite equivalente, que puede ser el propio composite ya homogeneizado, tal como proponen Hill [101] y Hashin [89]. Para ello se sustituye en la definición del tensor \mathbf{A}_i de la ec. (4.19a) \mathbf{C}_m y \mathbf{D}_m por \mathbf{C}_{SCS} y \mathbf{D}_{SCS} , respectivamente:

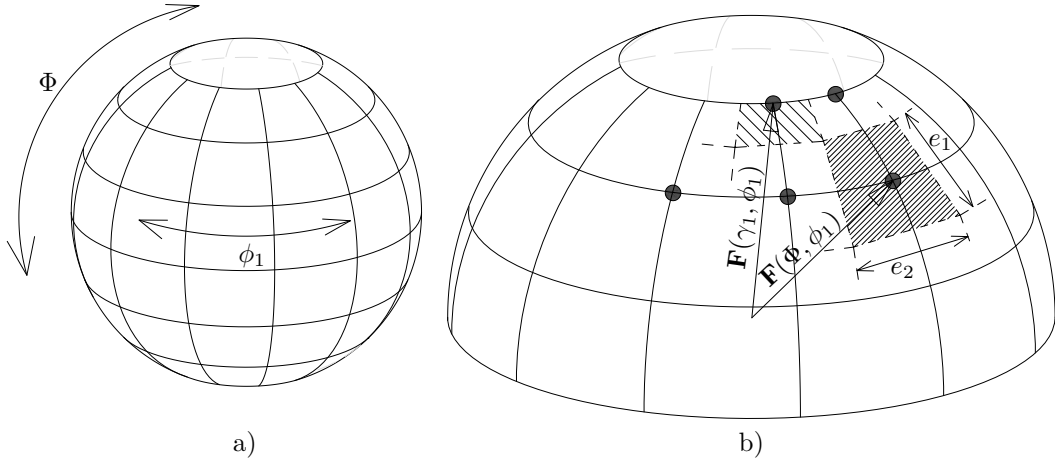


Figura 4.4: Representación esquemática de la malla del dominio de integración. a) Vista general, b) Vista de detalle.

$$\mathbf{A}_{SCS}^i = [\mathbf{I} + \mathbf{S}\mathbf{D}_{SCS}(\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_{SCS})]^{-1} \quad (4.36)$$

que al sustituir en (4.10) proporciona

$$\mathbf{C}_{SCS} = \mathbf{C}_m + \xi(\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_m)[\mathbf{I} + \mathbf{S}\mathbf{D}_{SCS}(\mathbf{C}_i - \mathbf{C}_{SCS})]^{-1} \quad (4.37)$$

La anterior es una ecuación implícita que se resuelve de forma iterativa para \mathbf{C}_{SCS} según el algoritmo de la fig. 4.5.

El método *Self-Consistent Scheme* se usa profusamente también cuando no está muy claro qué fase del composite actúa como matriz y qué fase actúa como inclusión. Dicho caso se da, por ejemplo, cuando las fases interpenetran entre sí.

En la fig. 4.6 se comparan esquemáticamente los tres modelos de homogeneización analizados: el modelo de inclusiones diluidas (DIL), el modelo de Mori-Tanaka (MT) y el método *Self-Consistent Scheme* (SCS). Nótese la diferencia del MT frente al DIL en cuanto al campo de tensiones utilizado ($\langle \sigma \rangle^m$ en lugar de σ_a) y del SCS frente al DIL en cuanto a las propiedades de la fase matriz (matriz efectiva que cambia en cada paso de iteración en lugar de la matriz real).

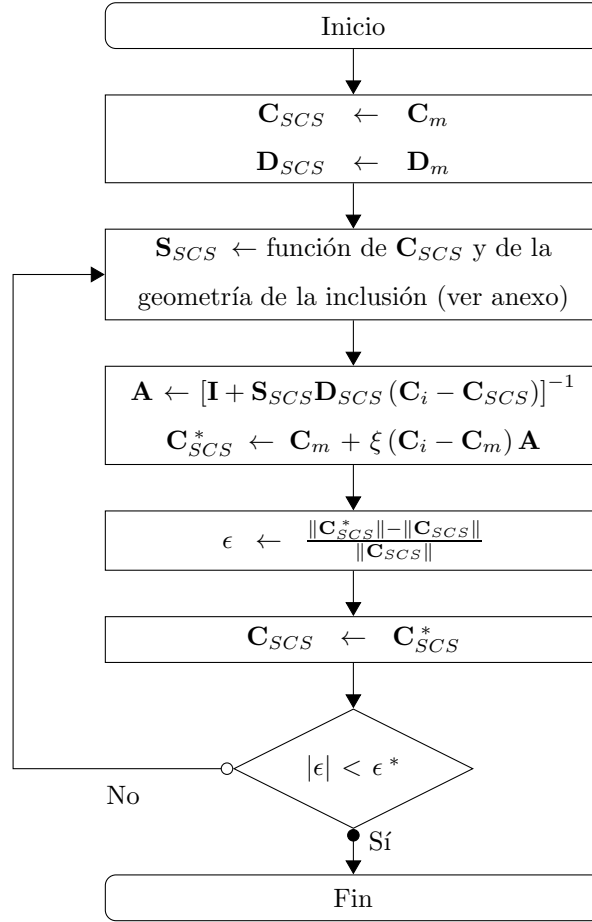


Figura 4.5: Diagrama de flujo del algoritmo de resolución del método *Self-Consistent Scheme*. La variable ϵ , medida de la diferencia entre las normas de los tensores \mathbf{C}_{SCS}^* y \mathbf{C}_{SCS} , se compara con una tolerancia que debe ser definida convenientemente para asegurar la convergencia (en esta tesis se ha tomado $\epsilon = 0.01$). La norma del tensor \mathbf{C} , conocida como norma de Frobenius o norma euclídea, se define como la raíz cuadrada del producto doblemente contraído del tensor por sí mismo: $\|\mathbf{C}\| = \sqrt{\mathbf{C} : \mathbf{C}}$.

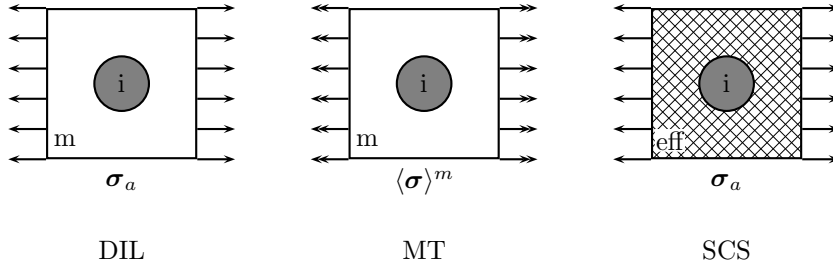


Figura 4.6: Comparación esquemática del método de Eshelby para inclusiones diluidas (DIL), según la aproximación de Mori-Tanaka (MT) y según el *Self-Consistent Scheme* (SCS).

4.3. Inclusiones periódicas

En la sección anterior se ha tratado el caso de un material compuesto por matriz e inclusiones con una distribución aleatoria (tanto para el caso de concentraciones diluidas, DIL, como para valores mayores de ξ , MT y SCS). Con la extensión hecha por Ferrari y Johnson [60], además, se puede tratar el caso de que dichas inclusiones no estén alineadas. Una distribución de las inclusiones completamente aleatoria es una modelización muy habitual en composites, siendo otra típica la distribución de inclusiones periódica. En esta sección se va a tratar dicho caso. Debido a la complejidad de la formulación del método, sólo se va a hacer una pequeña introducción para entender el concepto básico del mismo. Para más información sobre el método de estimación de las propiedades de un sólido con microestructura periódica se puede consultar el libro de Nemat-Nasser y Hori [173].

En un sólido con microestructura periódica sometido a sollicitaciones periódicas todas las variables del problema (tensión, deformación, tensor de rigidez, etc.) se repiten de forma periódica en el dominio, por lo que el volumen elemental representativo será, lógicamente, el de la celda unitaria de dimensiones $2a_i$ ($i = 1, 2, 3$ fig. 4.7). Por tanto se tiene que:

$$\mathbf{C}(\mathbf{x} + \mathbf{d}) = \mathbf{C}(\mathbf{x}) \quad (4.38a)$$

$$\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x} + \mathbf{d}) = \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x}) \quad (4.38b)$$

$$\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{x} + \mathbf{d}) = \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{x}) \quad (4.38c)$$

donde \mathbf{d} representa un vector entre dos celdas cualesquiera. Por simplicidad, se ha particularizado la formulación para el caso de celdas unitarias cúbicas, aunque se puede generalizar para cualquier tipo de celda unitaria.

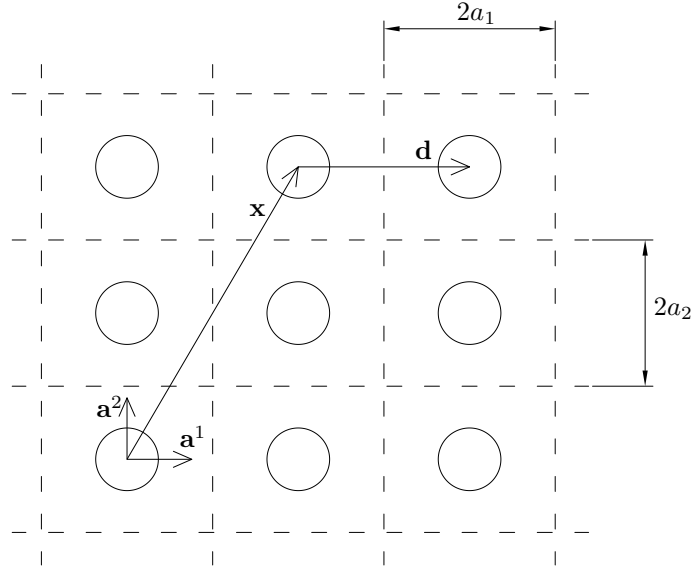


Figura 4.7: Celda unitaria para una estructura periódica. Adaptado de Nemat-Nasser y Hori [173]

Al tratarse de funciones periódicas es útil trabajar con la representación en series de Fourier de estas variables. Una función $f(\mathbf{x})$ con periodicidad \mathbf{d} puede ser expresada como:

$$f(\mathbf{x} + \mathbf{d}) = f(\mathbf{x}) = \sum_{\boldsymbol{\xi}} Ff(\boldsymbol{\xi}) \exp(i\mathbf{x}\boldsymbol{\xi}) \quad (4.39a)$$

$$\boldsymbol{\xi} = \xi_i \mathbf{e}_i \quad (4.39b)$$

siendo $\xi_i = \frac{n_i \pi}{a_i}$ ($n_i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots; i = 1, 2, 3$) una nueva variable que se corresponde con las componentes de $\boldsymbol{\xi}$ ¹. Por tanto el sumatorio en la ecuación anterior se realiza para todos los enteros n_i ($i = 1, 2, 3$). $Ff(\boldsymbol{\xi})$ son los coeficientes de Fourier, que se definen como:

$$Ff(\boldsymbol{\xi}) = \frac{1}{V} \int_U f(\mathbf{x}) \exp(-i\mathbf{x}\boldsymbol{\xi}) dV_x \quad (4.40)$$

donde $U = \{\mathbf{x}; -a_i < x_i < a_i; i = 1, 2, 3\}$ es el dominio de la celda unitaria y $V = a_1 a_2 a_3$ es el volumen de dicha celda.

Trabajando de esta manera, y partiendo de la ecuación de homogeneización donde se introduce el concepto de eigenstrain (4.13), se llega, después de un desarrollo relativamente largo, a que:

¹Conviene no confundir la variable $\boldsymbol{\xi}$, variable vectorial de la serie de Fourier, o ξ_i , las componentes de $\boldsymbol{\xi}$, con ξ , variable escalar para la fracción volumétrica de fibrillas en el compuesto.

$$\mathbf{C}_P = \mathbf{C}_m \left\{ \mathbf{1} - \xi \left[(\mathbf{C}_m - \mathbf{C}_i)^{-1} \mathbf{C}_m - \mathbf{P} \right]^{-1} \right\} \quad (4.41)$$

donde \mathbf{C}_P es el tensor de rigidez del sólido con estructura periódica, ξ es la fracción volumétrica de la inclusión en la celda unitaria (y por tanto en el sólido) y \mathbf{P} es un operador tensorial para inclusiones de forma genérica en una estructura periódica. En el anexo B se presentan algunos ejemplos de dicho tensor para formas simples de la inclusión y la celda unitaria. Se puede comprobar (Nemat-Nasser y Hori [173]) que en el caso de inclusiones elipsoidales este operador tensorial tiende al tensor de Eshelby para concentraciones diluidas¹:

$$\lim_{\xi \rightarrow 0} \mathbf{P} = \mathbf{S} \quad (4.42)$$

4.4. Modelo micromecánico propuesto

Para estimar las propiedades mecánicas del tejido fibroso se propone en esta tesis un modelo para el que es necesario conocer tanto la estructura interna de dicho tejido como su composición, e ir calculando paso a paso las propiedades de cada una de las sub-estructuras en que se puede dividir el tejido [128, 161, 235]. Se va a partir de un modelo micromecánico multiescala desarrollado por Martínez-Reina y cols. [150] para hueso cortical y se modificará de acuerdo con las características propias del tejido fibroso.

En ese modelo se parte de los componentes del tejido óseo, esto es, el mineral, el colágeno y el agua. Dichos componentes se asocian entre sí para formar dos fases básicas: colágeno mojado (colágeno y agua) y mineral mojado (mineral y agua). Estas fases son las que forman las estructuras inmediatamente superiores en el modelo multiescala. En primer lugar se forman las fibrillas, que son una combinación de fibras de colágeno mojado con inclusiones de mineral mojado (mineral intrafibrilar). Estas fibrillas se alinean y se rodean de mineral interfibrilar para formar fibras. Por último, estas fibras también se rodean de mineral dando lugar al tejido lamelar (mineral interlamelar) que se dispone en capas concéntricas para formar la osteona (fase a, fig. 4.8). A partir de aquí se completa el modelo multiescala incluyendo el efecto de la porosidad (tanto de las lacunas que contienen los osteocitos como de los canalículos que las unen), la superposición de osteonas o los canales haversianos (fase b, fig. 4.9). Durante el proceso de remodelación de hueso cortical los osteoclastos van formando un túnel que posteriormente es rellenado por los osteoblastos para formar

¹El concepto de inclusión diluida de Eshelby se podría ver como un caso particular de inclusión periódica en el que la celda unitaria es el material completo, y por tanto solo hay una inclusión.

una osteona nueva que se superpone sobre otras existentes. Para homogeneizar este nivel y modelar la superposición de osteonas Martínez-Reina y cols. [150] propusieron utilizar el método *Self-Consistent Scheme* con dos fases, osteona antigua con alto contenido mineral y osteona nueva con bajo contenido mineral, ya que ambas fases se interpenetran entre sí. En cuanto a los canales de Havers, se trata de otro tipo de porosidad conocida como porosidad vascular, con forma aproximadamente cilíndrica y concéntrica con las lamelas de la osteona.

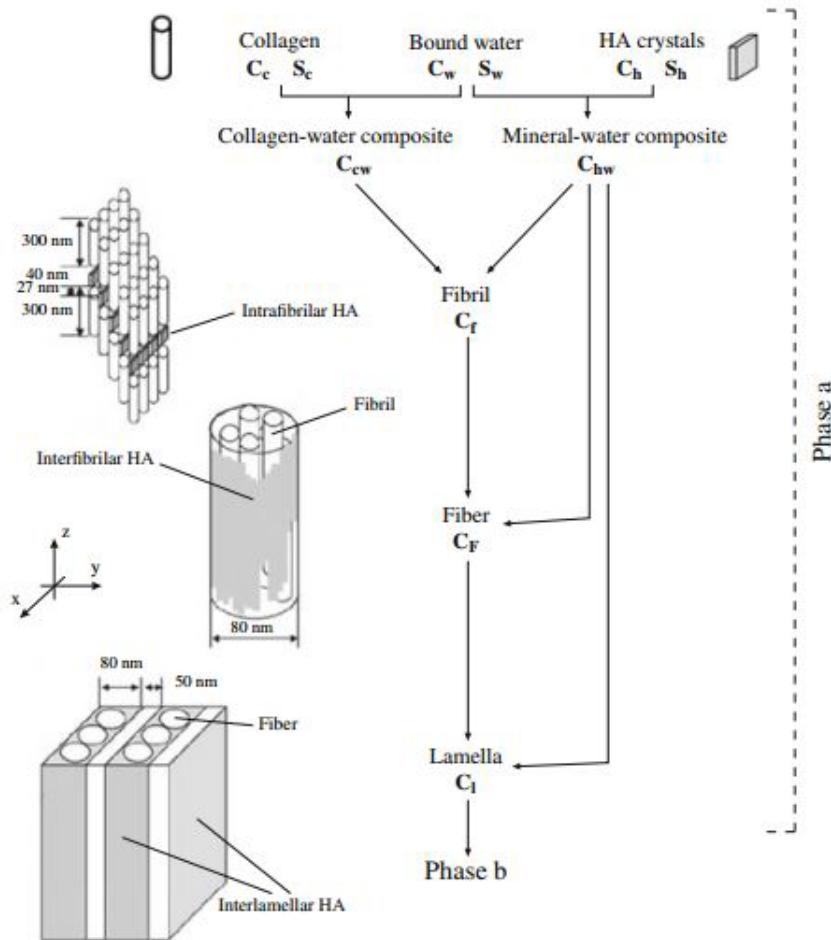


Figura 4.8: Algoritmo empleado para la estimación de las propiedades elásticas de la lamela en el modelo micromecánico multiescala para el tejido cortical de Martínez-Reina y cols. [150]. Adaptado de Yoon y Cowin [247].

El caso del tejido fibroso es distinto. Se trata de un tejido más desorganizado, que, como se ha dicho, es fruto de una deposición mucho más rápida del osteoide. Así, una

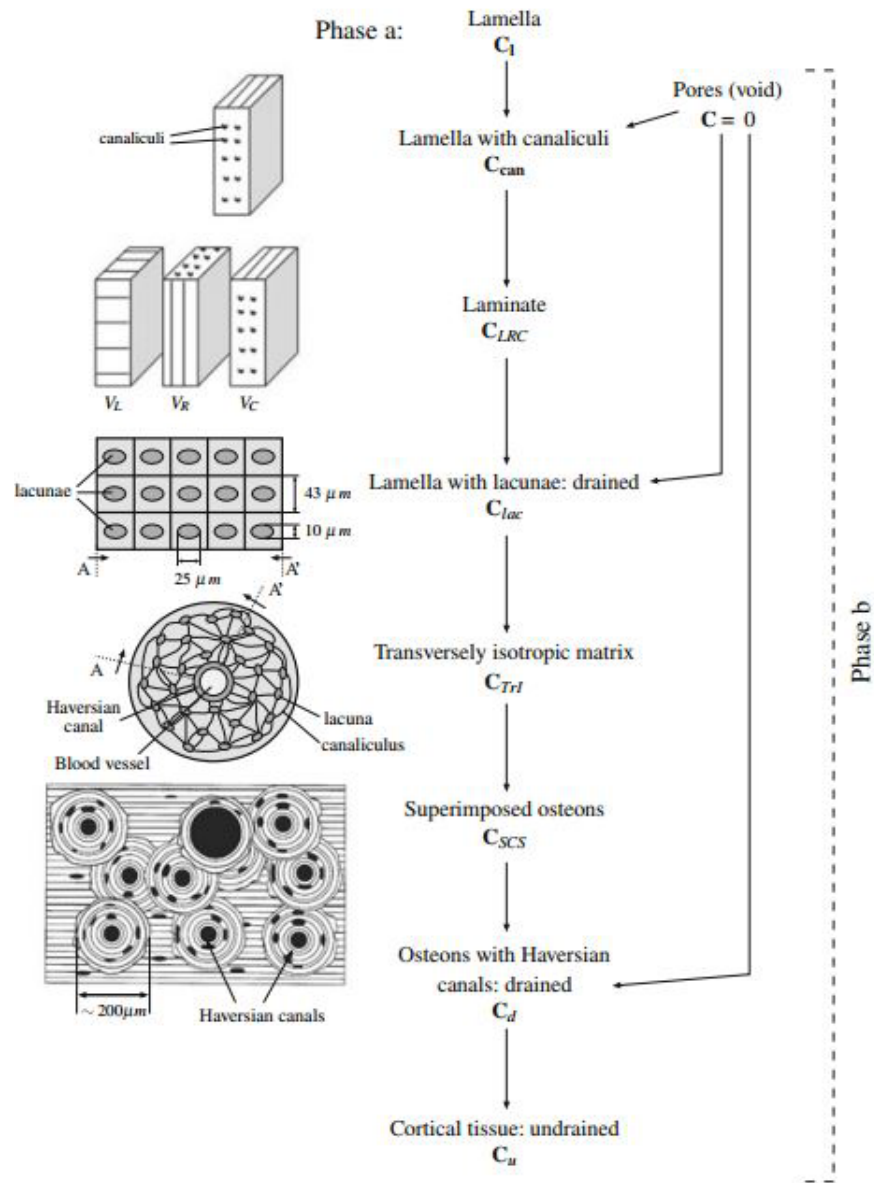


Figura 4.9: Algoritmo empleado para la estimación de las propiedades elásticas del tejido cortical en el modelo micromecánico multiescala para dicho tejido de Martinez-Reina y cols. [150]. Adaptado de Yoon y Cowin [247].

microestructura tan jerarquizada como la que posee el tejido lamelar no es posible. Es lógico pensar, y así se supondrá, que una vez que se forman las estructuras internas más sencillas (fibrilla mineralizada) el material estará tan desorganizado (con las fibrillas de colágeno no alineadas, y el agua ocupando los huecos que dejan las fibras de colágeno) que no será posible que se formen otras estructuras en un nivel superior.

Por ello, en el modelo micromecánico propuesto en esta tesis se definen 4 niveles estructurales para el tejido fibroso: componentes básicos (mineral, colágeno y agua), fases (mineral mojado y colágeno mojado), el compuesto resultante, que es equivalente a la macroestructura del tejido fibroso compacto, y por último hay que tener en cuenta que el tejido óseo fibroso no es un material compacto, sino que posee una cierta porosidad. Por tanto, una vez conocidas las propiedades mecánicas del compuesto, es necesario incluir en el modelo la porosidad lacuno-canalicular por los osteoblastos atrapados en la matriz ósea que se diferencia a osteocitos. Y solo ese tipo de porosidad porque no se han observado canales haversianos en el tejido fibroso.

4.4.1. Propiedades de los componentes básicos

El primer paso es definir las propiedades mecánicas del mineral, del colágeno y del agua. Se consideró que dichos componentes poseen un comportamiento isótropo [43, 119]. En tal caso, y una vez conocidas dos de sus constantes elásticas, se define el tensor de rigidez de cada uno de los componentes mediante la ley de Hooke para materiales isótropos lineales:

$$C_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + G(\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \quad (4.43)$$

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (4.44a)$$

$$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)} \quad (4.44b)$$

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \quad (4.44c)$$

El mineral del que está compuesto el tejido óseo es hidroxiapatita, aunque con una pequeña proporción de impurezas, por lo que se utilizaron las propiedades mecánicas de la hidroxiapatita pura como las representativas del mineral. En cuanto a la fase orgánica, su componente principal es el colágeno tipo I, material del cual se tomaron las propiedades. En este trabajo se tomaron los valores de Katz [119] y Crolet y cols. [43] para las propiedades de colágeno y mineral, dados en la tabla 4.1. El caso del agua es aparentemente sencillo: se

conoce el módulo de compresibilidad y se podría tomar un valor del coeficiente de Poisson $\nu_w = 0.5$, ya que se trata de un material incompresible. Sin embargo, para evitar problemas numéricos, se escogió un $\nu_w = 0.5 - \varepsilon$, con $\varepsilon \rightarrow 0^+$ (tabla 4.1). Para un cierto valor de ε se tiene que tanto el modulo de Young E_w como el de cizalladura G_w son finitos pero varios órdenes de magnitud menores que K_w (tal y como se deduce de la ec. (4.44b)), por lo que su influencia no es significativa comparada con el módulo de compresibilidad [150, 247].

	Constantes elásticas	
Agua	$K_w = 2.2 \text{ GPa}$	$\nu_w = 0.5 - \varepsilon$
Mineral (hidroxiapatita)	$E_h = 114 \text{ GPa}$	$\nu_h = 0.28$
Colágeno	$E_c = 1.2 \text{ GPa}$	$\nu_c = 0.35$

Tabla 4.1: Constantes elásticas de los componentes básicos del tejido óseo.

4.4.2. Propiedades de las fases

Las fracciones volumétricas de los tres componentes básicos que forman las fases (mineral, colágeno y agua) son lo suficientemente parecidas entre sí (como se vio en el capítulo 3) como para descartar el empleo de la formulación diluida en cualquier combinación de dichas componentes para formar un determinado composite. Incluso la extensión de Mori-Tanaka sigue sin ser válida para estimar las propiedades de las fases pues no está claro el papel que desempeña cada componente en las fases, cuál es matriz y cuál inclusión. Es por ello que el uso del SCS está justificado. De esta forma se estiman los tensores de rigidez de las fases mineral mojado, \mathbf{C}_{hw} , y de la fase colágeno mojado, \mathbf{C}_{cw} , de la siguiente forma:

$$\mathbf{C}_{hw} = \mathbf{C}_w + \phi_{hw} (\mathbf{C}_h - \mathbf{C}_w) [\mathbf{I} + \mathbf{S}_{hw} \mathbf{D}_{hw} (\mathbf{C}_h - \mathbf{C}_{hw})]^{-1} \quad (4.45a)$$

$$\mathbf{C}_{cw} = \mathbf{C}_w + \phi_{cw} (\mathbf{C}_c - \mathbf{C}_w) [\mathbf{I} + \mathbf{S}_{cw} \mathbf{D}_{cw} (\mathbf{C}_c - \mathbf{C}_{cw})]^{-1} \quad (4.45b)$$

donde ϕ_{hw} y ϕ_{cw} son las fracciones volumétricas de mineral en la fase mineral mojado y de colágeno en la fase colágeno mojado, respectivamente, y \mathbf{S}_{hw} y \mathbf{S}_{cw} son los tensores de Eshelby de cada una de las fases, mineral mojado y colágeno mojado respectivamente. Las ecs. (4.45a) y (4.45b) son ecuaciones implícitas que se resuelven, tal y como se propuso en la sec. 4.2.3, según el algoritmo de la fig. 4.10a y 4.10b, respectivamente.

El tensor de Eshelby, definido en el anexo A para inclusiones elipsoidales, depende, en primer lugar, del tensor de comportamiento de la matriz de cada fase. Esta, al tratarse del

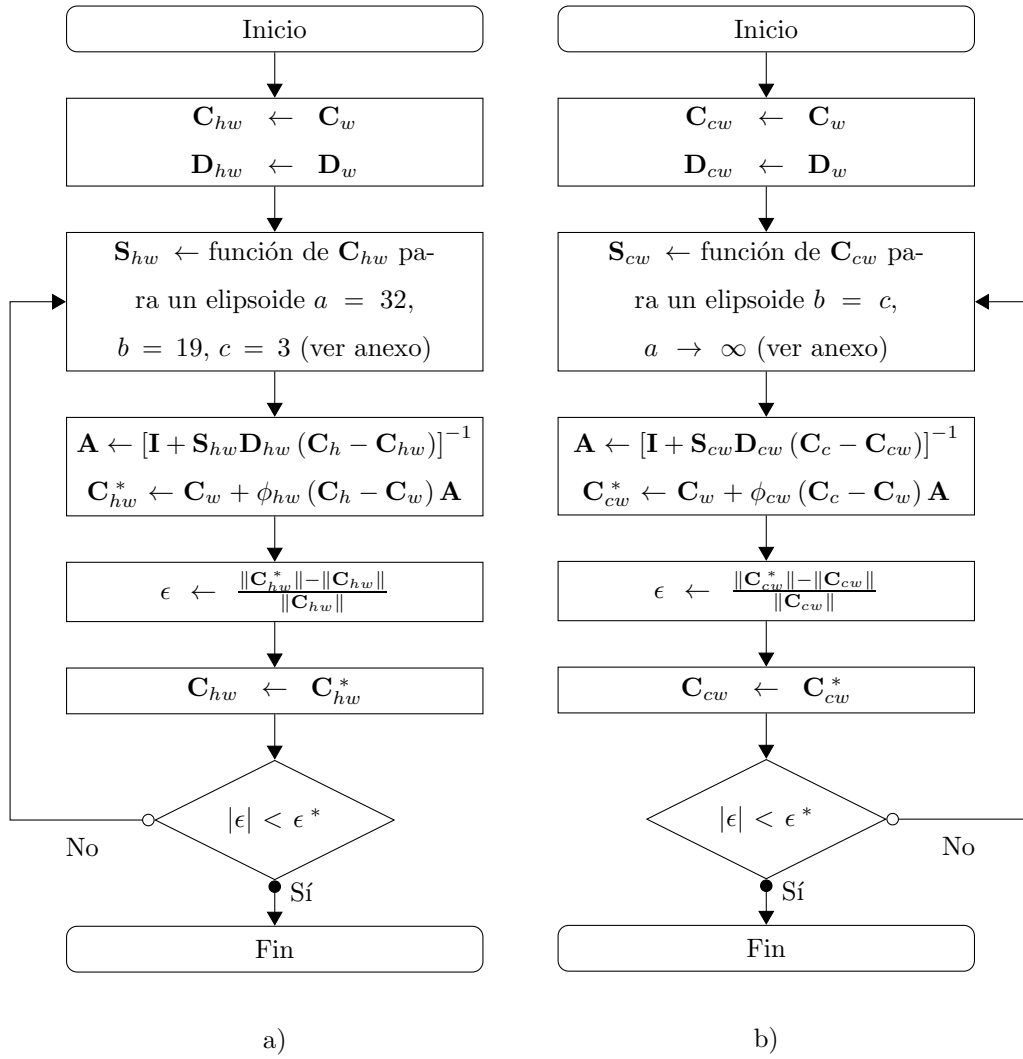


Figura 4.10: Diagrama de flujo del algoritmo de resolución del método *Self-Consistent Scheme* para las fases a) mineral mojado y b) colágeno mojado.

método SCS, cambia en cada iteración, por lo que dicho tensor debe ser actualizado en cada paso. Tal y como se vio en la sec. 4.2.3, en la formulación del SCS se necesita tomar inicialmente como matriz a uno de los dos componentes del composite. En las ecs. (4.45a) y (4.45b) se tomó inicialmente el agua como matriz, aunque igualmente válido sería haber tomado el mineral en la fase mineral mojado o el colágeno en la fase colágeno mojado para dicho papel.

Además, el tensor de Eshelby también depende de la forma que tenga la inclusión. Para el caso del colágeno mojado se puede suponer que las moléculas de colágeno que actúan como inclusión tienen forma de cilindros infinitos que pueden modelarse como un elipsoide con semiejes $b = c$, $a \rightarrow \infty$.

Las inclusiones de mineral, por su parte, son cristales de hidroxiapatita, que en su forma pura son hexagonales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia de iones distintos a los de la hidroxiapatita pura (sustituciones del ion fosfato PO_4^{3-} por iones carbonato CO_3^{2-} y fosfato de hidrógeno HPO_4^{2-} , tal y como se vio en el cap. 3) alteran esta forma hexagonal deformándola y haciendo que se parezca más a un elipsoide. Las dimensiones de los semiejes que se tomaron son las medidas por Su y cols. [217] para los cristales de mineral en hueso fibroso en fetos humanos: $a = 32 \text{ nm}$, $b = 19 \text{ nm}$, $c = 3 \text{ nm}$. En el tejido lamelar los cristales de mineral aparecen alineados con el colágeno en su eje más largo [126]. Se ha supuesto que en el tejido fibroso sucede igual. Por tanto, ese será el eje X' (fig. 4.3a).

En cuanto a los parámetros que miden la proporción de los componentes en cada fase, ϕ_{hw} y ϕ_{cw} , se tiene que:

$$\phi_{hw} = \frac{v_h}{v_h + v_{wh}} \quad (4.46a)$$

$$\phi_{cw} = \frac{v_c}{v_c + v_{wc}} \quad (4.46b)$$

donde v_h y v_c son las fracciones volumétricas de mineral y colágeno en el tejido, respectivamente, y v_{wh} y v_{wc} son las fracciones volumétricas de agua en las fases mineral mojado y colágeno mojado, siendo $v_w = v_{wh} + v_{wc}$ la fracción volumétrica de agua en el tejido. Queda ahora definir el valor de cada uno de los volúmenes v , sabiendo que, al tratarse de volúmenes relativos al volumen total de tejido compacto (sin poros):

$$v_h + v_c + v_{wh} + v_{wc} = v_h + v_c + v_w = 1 \quad (4.47)$$

Aún es necesario estimar cómo se reparte el agua asociada a cada una de las fases. Se

ha supuesto que este reparto es proporcional al volumen relativo del componente correspondiente en el tejido, tal y como hacen Martínez-Reina y cols. [150]:

$$v_{wh} = v_w \frac{v_h}{v_h + v_c} \quad (4.48a)$$

$$v_{wc} = v_w \frac{v_c}{v_h + v_c}, \quad (4.48b)$$

cumpléndose que $v_{wh} + v_{wc} = v_w$. Por tanto, la proporción de agua en las fases mineral mojado y colágeno mojado son iguales entre sí y, a su vez, iguales a la fracción volumétrica de agua en el tejido:

$$\phi_{wh} = \frac{v_{wh}}{v_h + v_{wh}} = \frac{v_w \frac{v_h}{v_h + v_c}}{v_h + v_w \frac{v_h}{v_h + v_c}} = \frac{v_w}{v_h + v_c + v_w} = v_w \quad (4.49a)$$

$$\phi_{wc} = \frac{v_{wc}}{v_c + v_{wc}} = \frac{v_w \frac{v_c}{v_h + v_c}}{v_c + v_w \frac{v_c}{v_h + v_c}} = \frac{v_w}{v_h + v_c + v_w} = v_w \quad (4.49b)$$

donde se han usado las ecs. (4.47) y (4.48). Finalmente se tiene que:

$$\phi_{hw} = 1 - \phi_{wh} = \phi_{cw} = 1 - \phi_{wc} = 1 - v_w \quad (4.50)$$

4.4.3. Propiedades del tejido fibroso compacto

Una vez conocidos los tensores de comportamiento de las fases se procede a obtener las propiedades del tejido fibroso compacto. Para ello es necesario conocer la fracción volumétrica de cada uno de los compuestos de dicho tejido, es decir, de cada una de las fases (mineral mojado y colágeno mojado). Tal y como se vio en el capítulo 3, dichas fracciones son lo suficientemente altas como para que no sea posible aceptar la hipótesis de inclusión diluida (DIL) y ni tan siquiera la de fracciones volumétricas bajas necesaria para el esquema de MT. Es necesario, por tanto, recurrir de nuevo al método SCS. Sin embargo, mientras que en el apartado anterior se hizo uso de la formulación del SCS para inclusiones alineadas, en este caso no conviene hacerlo así. En efecto, al formarse el tejido fibroso compacto la fase de colágeno mojado se distribuye aleatoriamente en el tejido, mientras que el mineral es depositado rellenando los huecos. Por lo tanto, es necesario incluir la aleatoriedad en la orientación del colágeno mojado en el modelo.

En secciones anteriores se explicó el planteamiento hecho por Ferrari y Johnson [60] para incluir este efecto en la formulación de Mori-Tanaka. En el modelo que se propone en esta tesis se ha utilizado dicho planteamiento pero aplicado al método SCS mediante el uso del

concepto de tensor promedio $\{\mathbf{F}\}$ en el cálculo del tensor \mathbf{C}_{SCS}^* del algoritmo de resolución del SCS que aparecía en la fig. (4.5).

Además, hay que elegir qué fase desempeña el papel de matriz y qué fase el papel de inclusión. Como ya se ha comentado, en el modelo SCS generalizado para inclusiones alineadas dicha elección carece de importancia: se obtiene un mismo tensor de comportamiento de las fases sea cual sea la matriz escogida inicialmente. Sin embargo, en el caso de inclusiones no alineadas la elección sí que es de vital importancia: los tensores de localización promedio no son iguales en ambos casos. ¿Qué fase escoger, por tanto, para que desempeñe el papel de la matriz? La elección más lógica se basa en la forma que tiene el tejido fibroso (fig. 4.1): las fibrillas de colágeno mojado aparecen embebidas por el mineral mojado y con una distribución no alineada. Por tanto, el mineral mojado se tomó como matriz y el colágeno mojado como inclusión, y la estimación del tensor de rigidez del tejido óseo fibroso compacto, \mathbf{C}_{comp} , será:

$$\mathbf{C}_{comp} = \mathbf{C}_{hw} + \xi \left\{ (\mathbf{C}_{cw} - \mathbf{C}_{hw}) [\mathbf{I} + \mathbf{S}_{comp} \mathbf{D}_{comp} (\mathbf{C}_{cw} - \mathbf{C}_{comp})]^{-1} \right\} \quad (4.51)$$

donde ξ es la fracción volumétrica de inclusiones (colágeno mojado) en el tejido y \mathbf{S}_{comp} es el tensor de Eshelby del tejido compacto. De nuevo se tiene que el tensor de comportamiento de la matriz es distinto en cada paso de iteración, por lo que \mathbf{S}_{comp} también debe ser actualizado en cada paso. La forma de la inclusión del tejido fibroso compacto, al tratarse de colágeno mojado, es cilíndrica e infinita: $b = c$ y $a \rightarrow \infty$. La variable ξ será:

$$\xi = \frac{v_c + v_{wc}}{v_h + v_{wh} + v_c + v_{wc}} = v_c + v_{wc} = v_c + v_w \frac{v_c}{v_h + v_c} = \frac{v_c}{v_h + v_c} \quad (4.52)$$

donde se han usado las ecs. (4.47) y (4.48).

Se tiene que, al inicio del proceso de mineralización del tejido fibroso, $v_h = 0$. Es al iniciarse la mineralización cuando el contenido en agua del tejido va siendo sustituido por mineral de hidroxapatita que precipita. El volumen de colágeno es constante e igual al que depositan los osteoblastos cuando forman el osteoide. Por tanto, se supondrá $v_c = cte$, pero esta suposición solo será válida mientras el proceso de remodelación no haya comenzado. Al iniciarse dicho proceso los osteoclastos reabsorben tanto mineral como material orgánico y los osteoblastos depositan osteoide pero en una proporción distinta cuando forman tejido lamelar. Por esta razón el colágeno presente dependería también de la cantidad de tejido remodelado.

Ahora bien, mientras que el volumen relativo de colágeno permanece constante durante la mineralización, el del mineral y el del agua varían, aumentando el primero y reduciéndose el segundo en igual proporción. El proceso de mineralización no terminaría, en teoría, hasta que el tejido no fuera capaz de alojar más mineral porque no hubiera más agua que pudiera ser desplazada por dicho mineral. Sin embargo, este límite es difícil de alcanzar, ya que el tejido se satura antes, aproximadamente a los 6 meses [182]. Antes de que dicha saturación ocurra es previsible que la remodelación ósea interna haya comenzado, sustituyendo el tejido fibroso por tejido lamelar y variando el contenido de mineral de acuerdo a la cantidad de tejido remodelado. En ese caso habría que considerar en el modelo micromecánico la mezcla de ambos tipos de tejidos, algo que no se hace en esta tesis. Por tanto, la validez del presente modelo está limitada en el tiempo al período anterior a que ocurra la remodelación del callo y dicha limitación temporal afecta también al contenido de mineral que puede alcanzar el tejido fibroso que no será muy alto. A pesar de ello, en esta tesis se contempla todo el rango de mineralización para el tejido fibroso, por generalidad, desde $v_h = 0$ hasta el valor de saturación, $v_{h,sat}$, que se ha supuesto que ocurre cuando la fracción de ceniza es $\alpha = 0.7$ [76, 97], al igual que en el caso del tejido cortical. De la ec. (2.8) se tiene:

$$\alpha = \frac{v_{h,sat}\rho_h}{v_{h,sat}\rho_h + v_c\rho_c} = 0.7 \quad \Rightarrow \quad v_{h,sat} = \frac{0.7\rho_c v_c}{0.3\rho_h} \quad (4.53)$$

Como se ha dicho el tejido fibroso tiene un contenido de colágeno más alto que el tejido lamelar y en ese caso es posible que se sature antes. Por ello el límite $v_{h,sat}$ puede corresponder a una cantidad de mineral tal que todo el agua haya sido sustituida por mineral, lo cual carecería de sentido físico. El volumen de mineral que correspondería a ese caso, $v_{h,v_w=0}$, sería:

$$v_h + v_c + v_w = v_{h,v_w=0} + v_c = 1 \quad \Rightarrow \quad v_{h,v_w=0} = 1 - v_c \quad (4.54)$$

Por tanto, el valor máximo admisible de la fracción volumétrica de mineral en el tejido será el mínimo de ambos límites:

$$v_{h,max} = \min\left(\frac{0.7\rho_c v_c}{0.3\rho_h}, 1 - v_c\right) \quad (4.55)$$

La ec. (4.51) es de nuevo una ecuación implícita que se resuelve de forma iterativa según el algoritmo modificado de la fig. 4.11.

En este modelo se quiere comprobar la influencia de la orientación de las inclusiones en las propiedades del tejido fibroso, por lo que era necesario definir la función $\rho(\mathbf{g})$ en todo

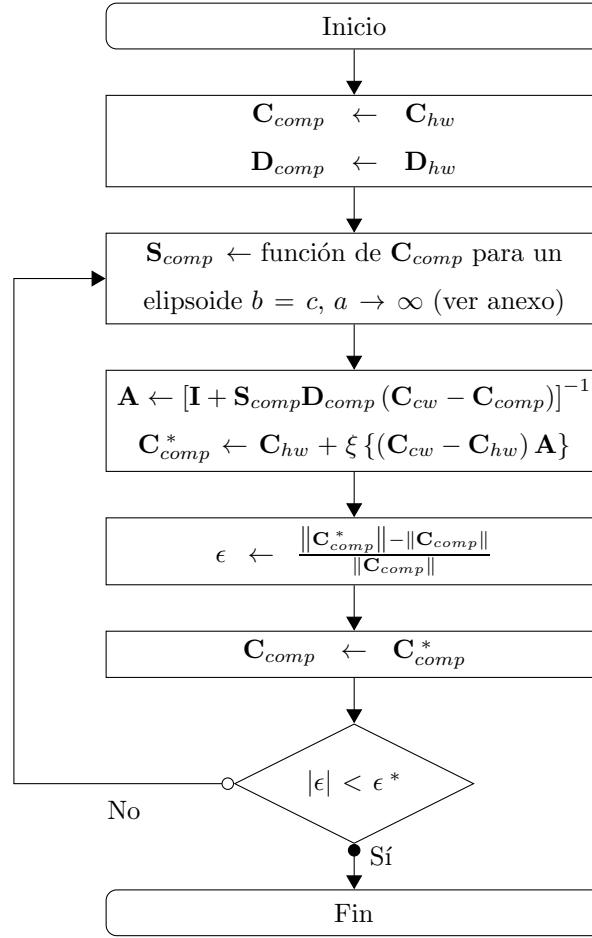


Figura 4.11: Diagrama de flujo del algoritmo de resolución del método *Self-Consistent Scheme* modificado para inclusiones no alineadas particularizado para el tejido fibroso compacto.

el dominio convenientemente, y en particular los ángulos γ_1 y γ_2 (sec. 4.2.2). Inicialmente se supone que el tejido fibroso posee una distribución aleatoria uniforme con la orientación de las inclusiones, esto es, las fibrillas de colágeno mojado ocupan todas las direcciones. Por tanto $\gamma_1 = 0$ y $\gamma_2 = \pi/2$. Conforme el tejido fibroso va madurando, y según Su y cols. [218], las inclusiones se pueden alinear con las direcciones principales de carga, por lo que γ_2 va disminuyendo. En la sec. 4.5 se verá el efecto de la variación de dicho ángulo.

4.4.4. Propiedades del tejido poroso

Como ya se vio en el capítulo 2, el tejido óseo está compuesto por una matriz de tejido sólido compacto con una serie de poros, que en función del tipo de tejido puede llegar a representar hasta el 90 % del volumen total. Si bien es cierto que la naturaleza del tejido fibroso (el cual se forma, normalmente, en zonas del hueso previamente fracturadas) es radicalmente distinta a la del tejido óseo lamelar maduro (consecuencia de un proceso de remodelación ósea), no es menos cierto que la estructura interna no es tan distinta en un caso y en otro. Algunos de los osteoblastos que forman el osteoide del tejido fibroso se diferencian a osteocitos al terminar su actividad, al igual que ocurre en el caso de la actividad de las BMUs. De hecho, es necesario que dicho tejido fibroso contenga osteocitos interconectados en el seno de la matriz, ya que ellos son los responsables de iniciar la posterior remodelación del tejido fibroso [163,191]. Varios estudios han sido realizados con el fin de evaluar el número y tamaño de dicho osteocitos en el tejido fibroso: Hernandez y cols. [98] cuantificaron la densidad de osteocitos en ratas para el tejido lamelar (834 ± 83 células/mm²), para el tejido fibroso formado por osificación intramembranosa en el periosteo de un callo de fractura (1138 ± 168 células/mm²) y para el tejido fibroso formado por osificación endocondral en el centro del callo (1875 ± 270 células/mm²). Remaggi y cols. [195] realizaron un experimento similar pero para varias especies, entre ellas humanos, obteniendo en este caso una densidad de 1050 ± 400 células/mm². La porosidad de este tejido, al igual que ocurre con el hueso lamelar, viene determinada por la presencia de lacunas en las que se encuentran los osteocitos y canalículos que unen dichas lacunas. Se puede hablar, por tanto de dos tipos de porosidad: porosidad lacunar y porosidad canalicular. El proceso descrito a continuación es una adaptación al tejido fibroso del método utilizado por otros autores para la porosidad del tejido cortical (Martinez-Reina y cols. [150], Yoon y Cowin [246]).

Porosidad canalicular

Los canalicúlos que conectan los osteocitos entre sí pueden ser asemejados a cilindros infinitos distribuidos periódicamente en direcciones longitudinal, radial y circunferencial. Las propiedades de un material compuesto por una matriz sólida y unas inclusiones huecas que se distribuyen periódicamente a lo largo de dicha matriz se pueden estimar utilizando el método de Nemat-Nasser y Hori para inclusiones con rigidez nula [173]:

$$\mathbf{C}_{can} = \mathbf{C}_{comp} \left[\mathbf{I} - p_{can} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_{c,comp})^{-1} \right] \quad (4.56)$$

donde \mathbf{C}_{can} es el tensor de rigidez del tejido con porosidad canalicular, \mathbf{C}_{comp} es el tensor de rigidez del tejido fibroso compacto calculado en el paso anterior, p_{can} es la porosidad canalicular y $\mathbf{P}_{c,comp}$ es el operador tensorial para huecos cilíndricos en el tejido compacto (ver Anexo B).

Ahora bien, dado que los canalicúlos están distribuidos en las tres direcciones, es necesario repetir este proceso en dichas direcciones: longitudinal, L , radial, R , y circunferencial, C . Para ello, la ec. (4.56) se convierte en:

$$\mathbf{C}_{can}^k = \mathbf{C}_{comp} \left[\mathbf{I} - p_{can} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_{c,comp}^k)^{-1} \right] \quad (4.57)$$

donde \mathbf{C}_{can}^k y $\mathbf{P}_{c,comp}^k$ son el tensor de rigidez del tejido con porosidad canalicular en la dirección k (L, R, C) y el operador tensorial para huecos cilíndricos en la dirección k , respectivamente.

Como en Yoon y Cowin [246], se supone que el tejido es una superposición de láminas de tejido con los canalicúlos en las tres direcciones. Por tanto, es posible calcular el tensor de rigidez del material con porosidad canalicular, \mathbf{C}_{can}^{LRC} , mediante la formulación desarrollada por Chou [32] para compuestos laminados. En ella, y una vez conocidas las fracciones volumétricas de cada laminado, V_k , es posible determinar el tensor de rigidez del tejido con porosidad canalicular, \mathbf{C}_{can}^{LRC} , por sus componentes de la siguiente manera:

$$C_{can,ij}^{LRC} = \sum_{k=L,R,C} V_k \left\{ C_{can,ij}^k + \frac{C_{can,i3}^k}{C_{can,33}^k} \left[\frac{\sum_{\Omega=L,R,C} \frac{V_{\Omega} C_{can,3j}^{\Omega}}{C_{can,33}^{\Omega}}}{\sum_{\Omega=L,R,C} \frac{V_{\Omega}}{C_{can,33}^{\Omega}}} - C_{can,3j}^k \right] \right\} \quad \forall i, j = 1, 2, 3, 6 \quad (4.58)$$

$$C_{can,ij}^{LRC} = \frac{\sum_{k=L,R,C} \frac{V_k}{\Delta_k} C_{can,ij}^k}{\sum_{k=L,R,C} \sum_{\Omega=L,R,C} \frac{V_k V_{\Omega}}{\Delta_k \Delta_{\Omega}} (C_{can,44}^k C_{can,55}^{\Omega} - C_{can,45}^k C_{can,54}^{\Omega})} \quad \forall i, j = 4, 5 \quad (4.59)$$

donde $\Delta_k = C_{can,44}^k C_{can,55}^k - C_{can,45}^k C_{can,54}^k$.

Se necesita definir el valor de p_{can} y V_k . Los tensores $\mathbf{P}_{c,comp}^k$ están completamente definidos conociendo p_{can} , ya que se trata de una inclusión periódica con forma cilíndrica infinita, ver anexo B.

La celda unitaria representativa usada en el modelo periódico para la porosidad canalicular es una celda cúbica de dimensión $2a$. En ella se coloca una inclusión cilíndrica de radio b y longitud $2l = 2a$, y por tanto infinita cuando se admite la periodicidad de esta celda en las tres direcciones (fig. 4.12a). Por ello se tiene que $p_{can} = \frac{V_{cilindro}}{V_{celda}} = \frac{\pi b^2 2l}{(2a)^3} = \pi \left(\frac{b}{2a}\right)^2$. El valor de b , radio de los canaliculos para el tejido fibroso, es desconocido, por lo que p_{can} se determina indirectamente más adelante.

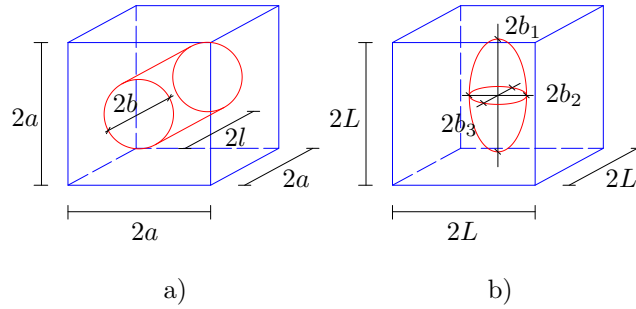


Figura 4.12: Celdillas unitarias con las inclusiones cilíndricas infinitas (canaliculos) y elipsoidales (lacunas).

Para definir el valor de V_k , fracción de volumen de cada laminado (L, R, C), se utiliza la proporción estimada de canaliculos que hay en cada dirección como se hace en otros trabajos [9, 150, 247]. Para ello, si se supone que los canaliculos parten de la lacuna (osteocito) con una distribución aleatoria uniforme (no hay preferencia por una dirección en concreto) es lógico pensar que la proporción de canaliculos orientados en una cierta dirección estará directamente relacionada con el área de la lacuna proyectada sobre el plano en cuestión. En efecto, si por ejemplo se tuviera una lacuna perfectamente esférica se tendría que los canaliculos saldrían de ella en todas las direcciones con la misma probabilidad, tal y como se deduce de las áreas proyectadas por la esfera en los tres planos (fig. 4.13a). La proporción

de áreas es de la forma $\pi a^2 : \pi a^2 : \pi a^2$, lo que equivale a $\frac{1}{3} : \frac{1}{3} : \frac{1}{3}$. Si por el contrario se supone que la forma del osteocito es un elipsoide de semiejes b_1 , b_2 y b_3 , se procede de forma análoga (fig. 4.13b). En este caso se tienen unas áreas proyectadas $\pi b_2 b_3 : \pi b_1 b_3 : \pi b_1 b_2$, que dan unas proporciones $\frac{b_2 b_3}{b_1 b_2 + b_1 b_3 + b_2 b_3} : \frac{b_1 b_3}{b_1 b_2 + b_1 b_3 + b_2 b_3} : \frac{b_1 b_2}{b_1 b_2 + b_1 b_3 + b_2 b_3} \equiv V_L : V_C : V_R$. Los valores $2b_1 = 13 \mu m$, $2b_2 = 12 \mu m$ y $2b_3 = 9 \mu m$, semiejes del elipsoide que representa una lacuna promedio en el tejido fibroso, fueron tomados de Remaggi y cols. [195], con los que se obtiene:

$$V_L = 0.1176 \quad (4.60a)$$

$$V_C = 0.2941 \quad (4.60b)$$

$$V_R = 0.5882 \quad (4.60c)$$

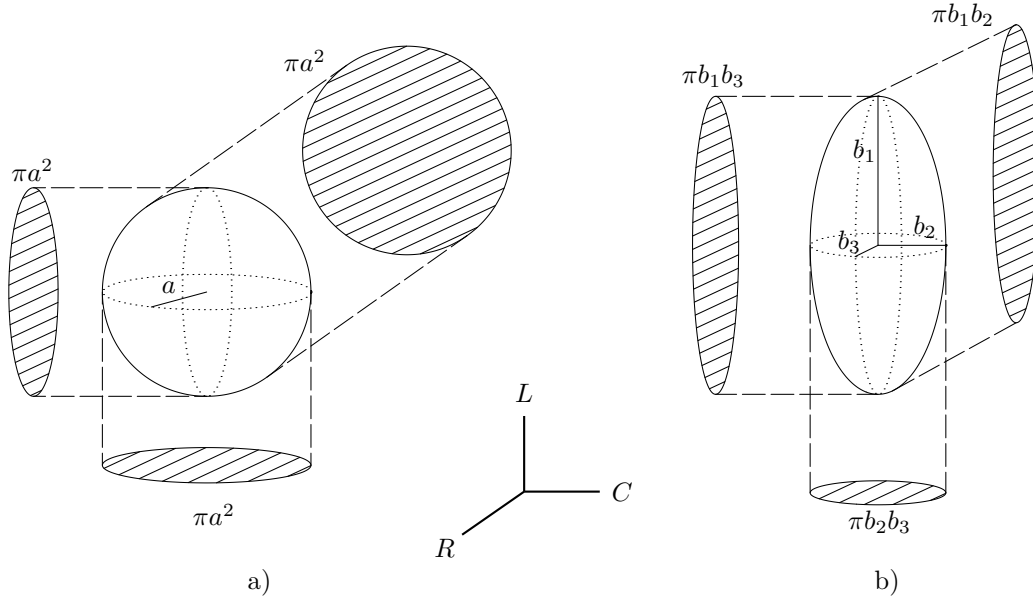


Figura 4.13: Proyección del osteocito esférico de radio a y del osteocito elipsoidal de semiejes b_1 , b_2 y b_3 en los tres planos.

Porosidad lacunar

Por último, y una vez introducida la porosidad canalicular, es el momento de estimar las propiedades mecánicas del tejido fibroso completo incorporando al modelo la porosidad

lacunar. Procediendo de la misma manera que para el caso de las porosidad canalicular pero con inclusiones huecas elipsoidales, como se supone para las lacunas:

$$\bar{\mathbf{C}} = \mathbf{C}_{can}^{LRC} \left[\mathbf{I} - p_{lac} (\mathbf{I} - \mathbf{P}_{e,LRC})^{-1} \right] \quad (4.61)$$

donde $\bar{\mathbf{C}}$ es el tensor de rigidez del tejido con porosidad lacunar y, por tanto, del tejido fibroso completo, p_{lac} es la porosidad lacunar y $\mathbf{P}_{e,LRC}$ es el operador tensorial para huecos elipsoidales en el tejido con porosidad canalicular (ver anexo B).

Es necesario definir el valor de p_{lac} , las dimensiones de la lacuna ($2b_k$ con $k = 1, 2, 3$) y las dimensiones de la celdilla unitaria del modelo periódico, $2L$, (fig. 4.12b). A partir de estos valores se calcula el operador tensorial $\mathbf{P}_{e,LRC}$ (anexo B). Las dimensiones de la lacuna b_k son las usadas anteriormente, mientras que las dimensiones de la celda unitaria pueden estimarse a partir de los valores dados en Remaggi y cols. [195] para la densidad superficial de osteocitos en humanos. Si se conocía el número de osteocitos por unidad de superficie en el tejido fibroso ($A = 1050$ osteocitos/ mm^2 , [195]), se puede obtener fácilmente la dimensión de la celda unitaria cúbica que contiene un solo osteocito como $2L = 1/\sqrt{A} = 30.86 \mu m$ [9, 150, 247]. Una vez conocidas las dimensiones del elipsoide y de la celda se puede calcular fácilmente un valor típico de la porosidad lacunar en tejido fibroso, p_{lac} , como:

$$p_{lac} = \frac{\frac{4\pi}{3} b_1 b_2 b_3}{(2L)^3} = \frac{\pi b_1 b_2 b_3}{6L^3} = 0.0250 \quad (4.62)$$

Ahora ya se puede calcular la porosidad canalicular, p_{can} , que quedó pendiente en el apartado anterior, aunque para ello es necesario realizar algunas suposiciones. Si se define la porosidad lacuno-calicular como $p_{lc} = p_{lac} + p_{can}$, se tiene que el volumen total de poros en la celda unitaria del modelo periódico, V_{lc} , es:

$$V_{lc} = V_l + V_c = p_{lc} V_{celda} \quad (4.63)$$

siendo $V_{celda} = (2L)^3$ el volumen de la celda que contiene al osteocito y a los canaliculos que salen de él, y V_l y V_c el volumen de lacuna y canaliculos en la celda unitaria, respectivamente. En este modelo se supone que dicho volumen total de poros en la celda unitaria del tejido fibroso es igual al volumen total de poros en la celda unitaria del tejido lamelar del hueso cortical. Esta suposición equivale a afirmar que los osteocitos y sus ramificaciones (canaliculos) tienen el mismo tamaño en ambos tipos de tejido. Teniendo eso en cuenta se tiene:

$$V_{l,fib} + V_{c,fib} = V_{l,cort} + V_{c,cort} = p_{lc,cort} V_{celda,cort} \quad (4.64)$$

Es su forma y la densidad de osteocitos lo que puede variar. Esto último solo afectaría al volumen de la celda unitaria y, por tanto, a la porosidad lacuno-canalicular. Y la forma afectaría al reparto de volumen de la célula entre cuerpo y ramificaciones, es decir, al reparto de dicha porosidad entre lacunar y canalicular. De esta forma, una vez conocidos los valores de la porosidad lacuno-canalicular en el tejido cortical ($p_{lc,cort} = 0.05$ [38,233,246,249,250]) y de las dimensiones de la celda unitaria en el tejido cortical ($2L_{celda,cort} = 43 \mu m$ [9]), se tiene que:

$$p_{can} = p_{lc} - p_{lac} = p_{lc,cort} \frac{V_{celda,cort}}{V_{celda,fib}} - p_{lac} = 0.05 \frac{43^3}{30.86^3} - 0.0250 = 0.1103 \quad (4.65)$$

Estos valores de la porosidad del tejido fibroso ($p_{can,fib} = 0.1103$, $p_{lac,fib} = 0.0250$) son significativamente más altos que en el tejido lamelar del hueso cortical ($p_{can,cort} = 0.0418$, $p_{lac,cort} = 0.0082$ [150]). La razón de esta diferencia se explica por la naturaleza del tejido fibroso. Tal y como se vio en el cap. 3, este tejido tiene un contenido de colágeno más alto que el cortical, lo que será una consecuencia de una mayor concentración de osteoblastos. Es de esperar entonces que la cantidad de ellos que quedan enterrados en la matriz ósea y se diferencian a osteocitos sea mayor en el tejido fibroso que en el tejido lamelar, lo cual está en consonancia con los resultados de Hernandez y cols. [98] y Remaggi y cols. [195] anteriormente comentados.

4.5. Resultados del modelo micromecánico del tejido fibroso

Una vez que se conoce la composición media del tejido fibroso se procede a estimar las propiedades mecánicas del mismo mediante el modelo micromecánico propuesto. Los valores de los distintos parámetros usados en el modelo micromecánico, se detallan en la tabla 4.2.

En el modelo micromecánico se ha modelado el coeficiente de Poisson del agua como un valor muy próximo al límite $\nu = 0.5$ sin llegar a él para evitar problemas numéricos, $\nu_w = 0.5 - \varepsilon$, mediante un parámetro ε tendente a cero. Se define dicho parámetro como:

$$\varepsilon = 10^{-(1+\lambda)} \quad (4.66)$$

Composición del tejido fibroso		
v_h	Fracción volumétrica del mineral en el tejido fibroso	0.280
v_c	Fracción volumétrica del colágeno en el tejido fibroso	0.584
v_w	Fracción volumétrica del agua en el tejido fibroso	0.136
α	Fracción de ceniza del tejido fibroso	0.51
Parámetros del modelo micromecánico		
ϕ_{hw}	Fracción volumétrica de mineral en la fase mineral mojado	$1 - v_w$
ϕ_{cw}	Fracción volumétrica de colágeno en la fase colágeno mojado	$1 - v_w$
ξ	Fracción volumétrica de inclusiones de colágeno mojado en el tejido	$\frac{v_c}{v_h + v_c}$
γ_1	Ángulo Φ mínimo (fig. 4.3b)	0
γ_2	Ángulo Φ máximo (fig. 4.3b)	$\pi/2$
p_{can}	Porosidad canalicular del tejido fibroso	0.1103
p_{lac}	Porosidad lacunar del tejido fibroso	0.0250
Parámetros de la integración numérica		
e_1	Paso de integración numérica del ángulo Φ (fig. 4.4b)	5°
e_2	Paso de integración numérica del ángulo ϕ_1 (fig. 4.4a)	5°

Tabla 4.2: Valores asignados a los distintos parámetros del modelo micromecánico.

y se analiza la influencia de λ en las propiedades estimadas para el tejido fibroso. En la fig. 4.14 se ve cómo al tender ν_w a 0.5 dichas propiedades convergen a un valor constante.

Con el procedimiento descrito en los apartados anteriores se llega a un tensor de rigidez del tejido fibroso con simetría ortótropa, que obedece solo al proceso de integración numérica de las ecuaciones. En efecto, si se supone una probabilidad uniforme de orientación de las fibrillas de colágeno en todo el espacio, el tejido fibroso que compone el callo óseo de fractura, debería ser isotropo, porque además todos los componentes se han supuesto isotropos. Sin embargo, la ecuación usada para estimar el tensor de rigidez del tejido compacto sin poros, \mathbf{C}_{comp} :

$$\mathbf{C}_{comp} = \mathbf{C}_{hw} + \xi \left\{ (\mathbf{C}_{cw} - \mathbf{C}_{hw}) [\mathbf{I} + \mathbf{S}_{comp} \mathbf{D}_{comp} (\mathbf{C}_{cw} - \mathbf{C}_{comp})]^{-1} \right\}, \quad (4.67)$$

requiere realizar una integración numérica (ver sección 4.2.2), que es la responsable de esa falta de isotropía. A pesar de ello, la desviación respecto a la isotropía es pequeña, como se

puede observar en la fig. 4.14. En ella se muestran los módulos de Young estimados para el tejido en las direcciones de ortotropía.

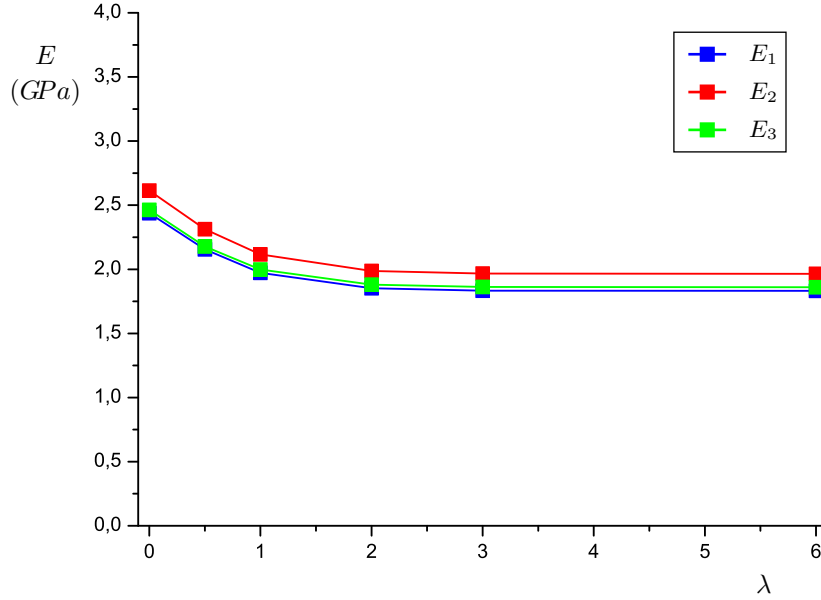


Figura 4.14: Variación de la rigidez E del tejido fibroso en función del coeficiente de Poisson utilizado para el agua ν_w en las direcciones de ortotropía.

El tejido fibroso es ortótropo según el modelo micromecánico propuesto. Sin embargo, tal y como se acaba de ver, los resultados sugieren un comportamiento isótropo de las propiedades mecánicas del tejido cuando las fibrillas se orientan en todas las direcciones ($\gamma_2 = \pi/2$). Debido a esto, en el modelo micromecánico se ha incluido una fase de simetrización de dichas propiedades mecánicas usando un método desarrollado por el grupo de Cowin [42, 244, 248]. Este método consiste en obtener límites superiores e inferiores de las constantes elásticas isótropas efectivas a partir de las constantes ortótropas. Dichos límites son, en el caso de materiales cuasi-isótropos como este, muy parecidos, lo que permite usar el valor medio de estos límites como una estimación de las propiedades isótropas del tejido fibroso (ver anexo C). Por tanto, para la composición volumétrica del tejido fibroso que aparece en la tabla 4.2 y siguiendo este método se obtuvieron las propiedades ortótropas y la simetrización a isótropas que aparecen en la tabla 4.3.

Son muy pocos los trabajos experimentales encontrados en la literatura que hayan medido la rigidez del tejido fibroso. Entre ellos el de Leong y Morgan [138], con ensayos de nanoindentación sobre callos de fractura en fémures de rata. Los resultados para el tejido

Constantes elásticas ortótropas		Constantes elásticas isotrópicas	
E_1	1.8318 GPa	E	1.9041 GPa
E_2	1.9647 GPa		
E_3	1.8605 GPa		
ν_{12}	0.3552	ν	0.3431
ν_{13}	0.3410		
ν_{21}	0.3520		
ν_{23}	0.3565		
ν_{31}	0.3355		
ν_{32}	0.3375		
G_4	0.7114 GPa	G	0.7088 GPa
G_5	0.7086 GPa		
G_6	0.7207 GPa		

Tabla 4.3: Estimación de las constantes elásticas del tejido fibroso para $\nu_w = 0.4999$ antes (ortótropo) y después (isótropo) de la simetrización propuesta por Cowin y cols. [42] (ver anexo C).

fibroso, con una gran variabilidad espacial, estaban en el rango 26.92 – 1010.00 MPa (mediana 132.0 MPa , media 201.16 MPa). Gardner y cols. [77] también realizaron mediciones similares a través del análisis de imágenes de rayos X a lo largo del proceso de curación de una fractura de tibia en un sujeto de 20 años, obteniendo valores significativamente mayores (entre 500 y 3600 MPa en función de la zona y el tiempo transcurrido desde la fractura y sin haber aparecido aún signos de remodelación). En ambos casos los valores medidos están en el rango de los estimados con el presente modelo.

También se han estimado las propiedades mecánicas del tejido fibroso al cambiar su composición durante el proceso de mineralización. Como ya se comentó anteriormente, en dicho proceso el contenido de colágeno permanece constante, aumentando el de mineral y disminuyendo el de agua. En las figuras 4.15 y 4.16 aparecen, respectivamente, la variación del módulo de rigidez, E , y el coeficiente de Poisson ν , del material isótropo equivalente, con la fracción de ceniza, α .

Se han realizado diferentes ajustes de las constantes elásticas con la fracción de ceniza (ver figuras 4.15 y 4.16) siendo el polinomio de grado 6 el que mejor ajuste consigue para el módulo de Young. Las otras dos curvas se han incluido para poder compararlas con las

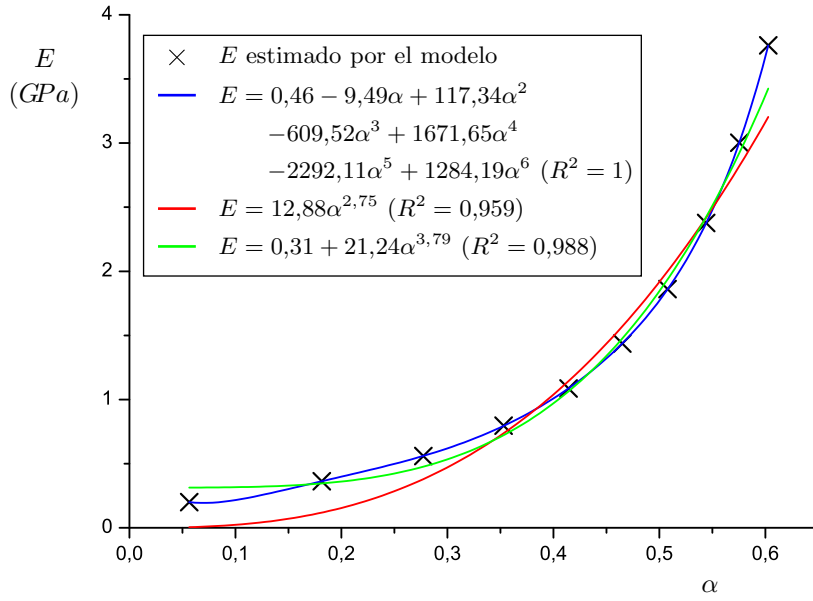


Figura 4.15: Variación del módulo de Young isotrópico estimado por el modelo micromecánico con la fracción de ceniza, α .

proporcionadas por Hernandez y cols. [94,96] para tejido cortical:

$$E \text{ (GPa)} = 84.37v_b^{2.58}\alpha^{2.74} \quad (4.68)$$

Se observa que el exponente de α en la correlación de Hernandez es prácticamente idéntico al de la expresión potencial sin término constante representada en rojo de la fig. 4.15.

Finalmente se analizó el efecto de la alineación de las fibrillas de colágeno en el tejido fibroso, tal y como sugieren los resultados de Su y cols. [218]. Para ello se estimaron las propiedades del tejido al variar el ángulo γ_2 definido en la fig. 4.3b (el ángulo γ_1 se mantiene a 0). Los resultados aparecen en la fig. 4.17. Se observa que, como se preveía, a medida que las inclusiones se alinean en una cierta dirección (disminuye el ángulo γ_2), la rigidez en dicha dirección aumenta, mientras que las otras dos rigideces se mantienen en valores parecidos. El material, por tanto, tiene una simetría muy próxima a la isotropía transversal, con dirección preferente la de alineación de las fibrillas.

Su y cols. [218] realizaron su estudio sobre fémures de fetos humanos en diferentes estados de gestación (14-26 semanas). Este tejido presenta similitudes estructurales con el tejido fibroso que aparece en el callo óseo tras una fractura [71, 72, 160, 218], por lo que los resultados obtenidos en este estudio pueden ser extrapolados a los estimados por el

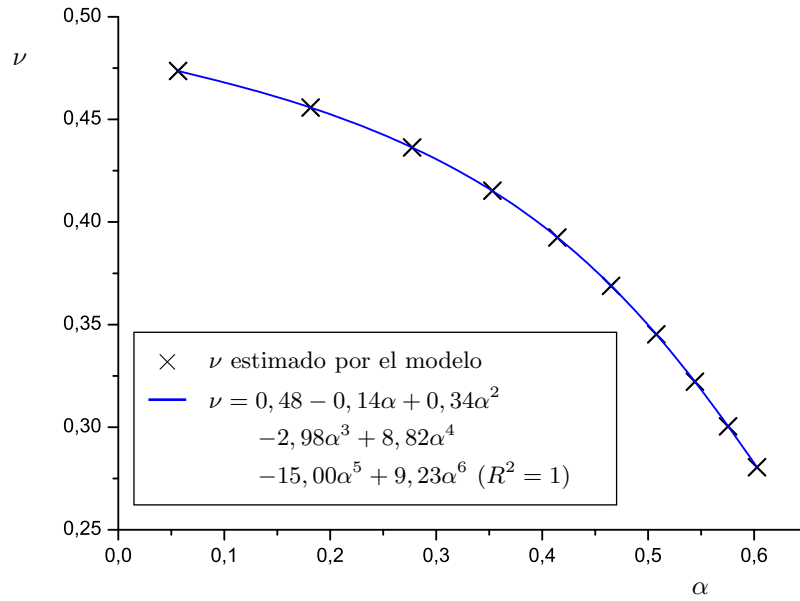


Figura 4.16: Variación del coeficiente de Poisson isótropo estimado por el modelo micromecánico con la fracción de ceniza, α .

modelo micromecánico propuesto. Estos autores obtuvieron valores del módulo elástico en dirección longitudinal entorno a 12 GPa , siendo mayor en dirección longitudinal que en dirección transversal y mayor en los fetos de mayor edad que en los de menor edad (rango $4.5 - 16.5\text{ GPa}$). Este valor es del mismo orden que el estimado por el modelo micromecánico para una orientación longitudinal de las inclusiones de colágeno (fig. 4.17, valores bajos de γ_2).

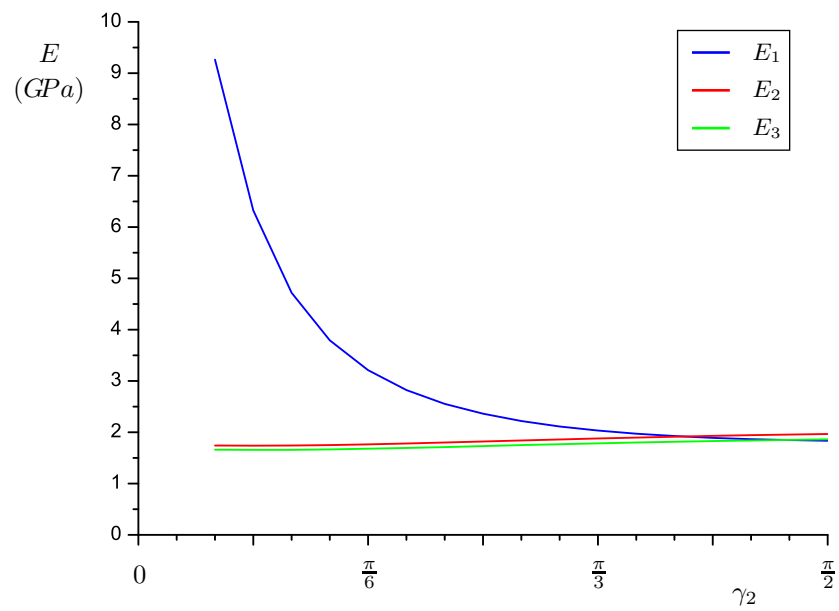


Figura 4.17: Variación de los módulos de Young estimados en las direcciones de ortotropía con el ángulo γ_2 .

Capítulo 5

Modelo fenomenológico de remodelación ósea

5.1. Introducción

El tejido óseo posee unas características formidables. Y no es debido a su rigidez o su tensión última de rotura, ya que estas son bajas en comparación con otros materiales estructurales (tabla 5.1). Ni siquiera se debe a su relativamente baja densidad, ya que si dicha comparación se realiza teniendo también en cuenta las propiedades mecánicas, queda muy por debajo de algunos materiales como el aluminio, que con una densidad del mismo orden posee valores de la rigidez y resistencia mucho mayores. Lo que hace único al tejido óseo en comparación con cualquier otro material estructural es también su propiedad más evidente: es un tejido vivo. Este origen biológico confiere al tejido óseo la capacidad de adaptación y reparación frente al estímulo mecánico y el daño. En efecto, el hueso de los seres vivos vertebrados es capaz de cambiar su forma externa y/o su microestructura interna para adaptarse a las cargas a las que es sometido, y también de autorepararse, no solo de fracturas severas y evidentes ante esfuerzos excesivos, sino también de las microgrietas que pueden aparecer por fatiga a consecuencia de la actividad diaria.

Sin embargo, la contrapartida a esta singularidad radica en la dificultad a la hora de caracterizar las propiedades mecánicas y/o físicas del tejido óseo. En efecto, cuando se habla del acero, por ejemplo, es muy fácil conocer con exactitud las propiedades mecánicas del mismo con solo conocer el tipo de aleación de la que se trata. Y dichas propiedades permanecerán prácticamente inalterables durante toda la vida útil del material. Sin embargo,

	$E \text{ (GPa)}$	$\sigma_u \text{ (MPa)}$	$\rho \left(\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}\right)$
Tejido óseo	20	130	2
Acero inoxidable T302	193	640	7.86
Aleación de aluminio 2014-T6	72	485	2.8

Tabla 5.1: Valores de la rigidez E , resistencia σ_u , y densidad ρ para el tejido óseo, el acero T302 y una aleación de aluminio 2014-T6 [5, 15, 46, 103].

al hablar de las propiedades mecánicas del tejido óseo, se puede estar hablando de variaciones de varios órdenes de magnitud en las constantes elásticas en diferentes localizaciones de un mismo órgano.

Para responder a esta necesidad es posible abordar el problema utilizando dos tipos de formulación totalmente distintas en cuanto a su complejidad y nivel de detalle, tal y como se vio en el capítulo 1: los *modelos fenomenológicos* y los *modelos mecanobiológicos*. En este capítulo se realizará, en primer lugar, una revisión histórica algo más profunda que la realizada en dicho capítulo de algunos modelos fenomenológicos para posteriormente detallar el usado en esta tesis. Más tarde se pondrá en evidencia la incapacidad de los modelos fenomenológicos para ciertas aplicaciones de interés y se propondrá el uso de los modelos mecanobiológicos.

5.2. Revisión histórica

En el capítulo 1 se hizo una breve revisión histórica de algunos trabajos tanto experimentales como teóricos sobre la remodelación ósea. A continuación se detallan los más importantes con una visión más en profundidad de la formulación matemática de los mismos.

5.2.1. Ley de Wolff

Muchos modelos han sido propuestos desde que Julius Wolff, cirujano alemán de finales del siglo XIX afirmara: “[...] *Todos los cambios que sufren los huesos en su forma y función o bien sólo en su función, van seguidos de ciertos cambios concretos en su arquitectura interna e igualmente en su conformación externa, de acuerdo a leyes matemáticas*[...]”. Incluso desde antes ya se conocía esta capacidad del tejido óseo para adaptarse al entorno biomecánico, como atestiguan los trabajos de Bell [8], Ward [234] o el mismísimo Galileo [74],

entre otros. Sin embargo, la importancia de la aportación de Wolff a este campo radica en que es el primero que intenta plasmar dichas evidencias en leyes matemáticas, si bien es cierto que no llegó a conseguirlo debido, en parte, a su escasa formación en este campo.

No obstante, es a partir de los trabajos de Wolff cuando este anhelo científico por plasmar en ecuaciones el comportamiento del hueso comienza a aparecer. Es él quien introduce el término *trajectorial theory*, teoría que defiende que las trabéculas del hueso esponjoso se orientan en las direcciones de las tensiones principales, y por tanto formando ángulos de 90° . Todas estas ideas las plasma en su famosa obra *The Law of Bone Remodelling* [240], y se conocen desde entonces como *ley de Wolff*. Sin embargo, Wolff se equivoca en una de las ideas que defiende con más vehemencia: el tejido óseo sufre una adaptación cuando las condiciones cambian bruscamente (durante el crecimiento o después de una fractura, por ejemplo), pero no en condiciones de carga normales. Él defiende que la adaptación se refiere al cambio de forma (lo que se conoce como *bone modelling* y en español remodelación ósea externa) pero no al cambio de la estructura (*bone remodelling* o remodelación ósea interna). Sin embargo, hechos experimentales posteriores han demostrado que tal afirmación es falsa [197]. En cualquier caso, las ideas de Wolff, acertadas o equivocadas, han contribuido a asentar las bases de los futuros modelos matemáticos.

5.2.2. Primeros modelos matemáticos

Coetáneos de Wolff, Bernard y Roux, también contribuyeron con sus ideas a asentar las bases de futuros modelos matemáticos. Bernard (1813-1878) fue pionero en estudiar el concepto de homeostasis en fisiología, por el cual todos los sistemas fisiológicos evolucionan para intentar mantener constante una determinada variable física. Roux [205] por su parte defendió que los sistemas biológicos sufrían una adaptación funcional en función de los cambios que se producían en sus condiciones de vida.

Pero no es hasta la aparición de los ordenadores cuando se comienzan a desarrollar los primeros modelos matemáticos de remodelación ósea. Uno de los primeros en hacerlo es Pauwels [186], que toma la idea de la adaptación funcional de Roux y propone la existencia de una tensión óptima a la cual no se produce remodelación. Por debajo de esta se produce reabsorción ósea y por encima formación. Si la tensión es excesivamente alta, se produce pérdida ósea por daño. Si bien es cierto que dicha contribución constituye una gran novedad y la base de futuros modelos, la idea de que sea la tensión la que controle el proceso es cuanto menos controvertida, como se pondrá de manifiesto con el tiempo. Kummer [127] plasma en ecuaciones las ideas de Pauwels mediante la expresión cúbica:

$$\frac{dm}{dt} = -a(\sigma - \sigma_u)(\sigma - \sigma_s)(\sigma - \sigma_o) \quad (5.1)$$

donde m representa la masa ósea, a es un parámetro a determinar experimentalmente, σ_u y σ_o son las tensiones mínima y máxima que el hueso es capaz de soportar y σ_s es la tensión óptima que define Pauwels. Por comodidad Kummer toma σ_s como el valor medio entre σ_u y σ_o (fig. 5.1). Se trata de un modelo muy simple pero pone de relieve dos aspectos fundamentales: la conexión entre desuso y reabsorción y la necesidad de una respuesta del hueso frente a la sobrecarga y al daño.

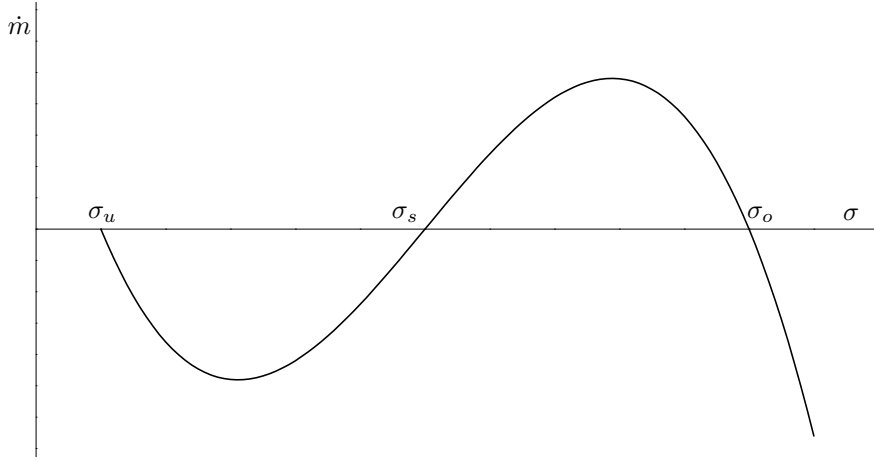


Figura 5.1: Representación gráfica del modelo de Kummer-Pauwels [127, 186].

5.2.3. Modelos continuos de remodelación ósea

Cowin y Hegedus [40] son los primeros autores que desarrollan un modelo matemático continuo de remodelación ósea. En este modelo se supone el hueso como un material poroelástico compuesto por matriz ósea y médula, que intercambian masa, energía y entropía por la acción biológica de las células óseas, y todo ello controlado por el nivel de deformaciones. El flujo de masa contribuye al cambio de porosidad del tejido y, por tanto, del módulo de elasticidad. Más tarde, Firoozbaksh y el propio Cowin [62] llegan incluso a proponer un modelo de remodelación ósea externa. Este modelo propone un tensor de deformaciones de equilibrio en la capa externa que se compara con el tensor de deformaciones real para predecir los movimientos de la superficie exterior del hueso.

Cowin [37] es también el primero en dar un modelo mecánico del hueso esponjoso, relacionándolo con el *fabric tensor*, \mathbf{H} . Este tensor, definido anteriormente por él mismo [36],

da una medida de la anisotropía del tejido que es debida a la existencia de trabéculas, considerándose la matriz ósea que las compone isótropa en sí misma. Este modelo del tejido esponjoso tiene una gran cantidad de parámetros que sería necesario ajustar experimentalmente, por lo que solo ha sido implementado en casos muy sencillos debido a su enorme complejidad.

Más tarde Carter [30] ahonda en la idea de Pauwels y propone la existencia de una magnitud que el hueso, mediante cierta actividad biológica, mantiene en equilibrio homeostático y, por tanto, conlleva la ausencia de respuesta remodelatoria neta. Sin embargo, mientras que Pauwels y Kummer le otorgan ese papel de control al nivel de tensión local, Carter postula que dicha magnitud debe estar influenciada por la historia de carga reciente. Definen entonces un estímulo mecánico S que es directamente proporcional a la combinación de los distintos niveles de carga a los que se ve sometido el tejido durante un cierto período de tiempo:

$$S \propto \sum_{i=1}^N n_i \bar{\sigma}_i^m \quad (5.2)$$

donde N es el número de actividades distintas que se realizan, n_i es el número de veces que la actividad i se repite al día, m es un parámetro a definir experimentalmente y $\bar{\sigma}_i$ es el nivel de tensión efectiva que la actividad i produce y que se define como:

$$\bar{\sigma} = \sqrt{2 E(\rho) U} \quad (5.3)$$

siendo E el módulo de Young del tejido, que depende de su densidad aparente, ρ , y U la densidad de energía de deformación.

El propio Carter también trata el modelado del tejido trabecular [31]. Según su teoría, las trabéculas se orientan preferentemente en la dirección donde se maximiza un cierto estímulo vectorial denominado tensión equivalente normal, $\tilde{\sigma}_n$:

$$\tilde{\sigma}_n(\mathbf{n}) = \left[\sum_{i=1}^N \frac{n_i}{n_t} (\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}_i \mathbf{n})^m \right]^{\frac{1}{m}} \quad (5.4)$$

donde n_t es el número total de ciclos aplicados y \mathbf{n} es un vector unitario.

Huiskes y cols. [105], por su parte, proponen que es la deformación la que juega el papel determinante en la actividad remodelatoria, a través de la energía de deformación $U(\boldsymbol{\varepsilon})$ y no la tensión como en los modelos anteriores. Huiskes toma de Carter [27] la idea de la zona muerta, en la que ante variaciones pequeñas de la variable $U(\boldsymbol{\varepsilon})$ no se produce remodelación, y modela la variación del módulo de elasticidad, E , a través de relaciones como las de la

fig. 5.2, donde U_0 es el valor de equilibrio de la energía de deformación, s es el semiancho de la zona muerta y C es la pendiente de las curvas de respuesta ante variaciones de U . Estos autores incluso llegan a modelar el proceso de remodelación ósea externa a través de ecuaciones análogas a la del módulo de elasticidad, siendo X el desplazamiento de la superficie exterior. Este modelo, aun siendo isótropo, ha sido aplicado con éxito en el diseño de prótesis.

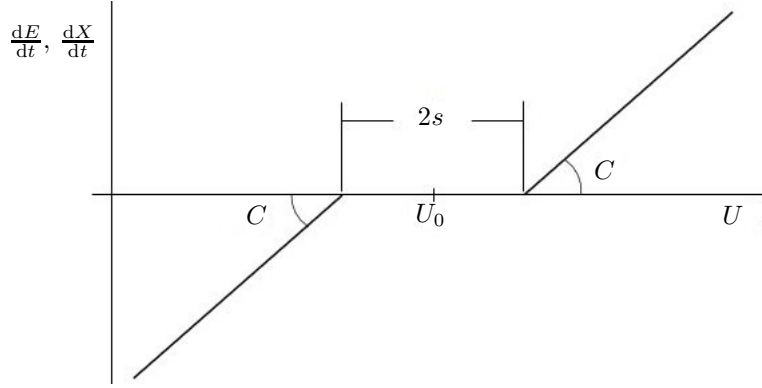


Figura 5.2: Modelo de remodelación ósea interna-externa propuesto por Huiskes y cols. [105].

5.3. Modelo Isótropo de Stanford

El nombre de este modelo se debe a que se desarrolló en la Universidad de Stanford, a finales de los años 80 y principios de los 90 por Beaupré [6, 7] y Jacobs [109] bajo la dirección del profesor Carter. Este es el modelo fenomenológico de remodelación ósea interna que se ha utilizado en esta tesis. En este modelo se toman las ideas anteriores de estos y otros autores sobre la autorregulación por parte del sistema óseo de una determinada magnitud: el estímulo mecánico. Así, dicho sistema posee mecanismos que modifican su composición y densidad para, a través de la variación de las propiedades mecánicas, mantener dicho estímulo mecánico en una situación de equilibrio.

Según este modelo, la remodelación ósea está directamente relacionada con el estímulo tensional diario a nivel de tejido, Ψ_t , que es una variable macroscópica, y su comparación con un valor de referencia, Ψ_t^* , a través de una variable denominada error de remodelación, e :

$$e = \Psi_t - \Psi_t^* \quad (5.5)$$

Ψ_t se calcula a partir del estímulo mecánico diario, Ψ , a través de la relación entre la densidad aparente del tejido óseo, ρ (definida como el cociente entre la masa de matriz ósea y el volumen de tejido) y la densidad de la matriz ósea, $\hat{\rho}$. Esta última se calcula considerando que el tejido cortical compacto tiene una porosidad mínima de $p = 0.05$ [109, 146]:

$$\hat{\rho} = \frac{\rho_{max}}{1 - p} = \frac{\rho_{max}}{0.95} \quad (5.6)$$

donde ρ_{max} es la máxima densidad aparente del hueso cortical. Jacobs [109] asigna un valor al hueso cortical de mínima porosidad una densidad aparente $\rho_{max} = 1.92 \text{ g/cm}^3$, de lo que se deduce el valor de $\hat{\rho} = 2.02 \text{ g/cm}^3$. Para conocer cómo dicha relación de densidades $\hat{\rho}/\rho$ afecta al cómputo de Ψ_t , hay que realizar un salto desde la escala microscópica, heterogénea, a la escala macroscópica del modelo continuo. Para ello, y haciendo uso de los trabajos de Gibson [80] sobre cómo se relacionan las tensiones últimas del material entre dichos niveles, se establece que:

$$\Psi_t = \left(\frac{\hat{\rho}}{\rho} \right)^2 \Psi \quad (5.7)$$

El estímulo mecánico diario, Ψ , considera el efecto de los distintos casos de carga diarios de forma similar a la ec. (5.2):

$$\Psi = \left(\sum_{i=1}^N n_i \bar{\sigma}_i^m \right)^{\frac{1}{m}} \quad (5.8)$$

donde N , n_i , m y $\bar{\sigma}_i$ son los parámetros ya definidos en la ec. (5.2).

Debido a la complejidad que supondría contabilizar todas y cada una de las actividades físicas que realiza una persona a lo largo de un día, los autores del modelo proponen realizar una simplificación de dichas actividades y contabilizar solo aquellas que influyen significativamente en la remodelación. Además, y debido a la diferente escala de tiempos característicos de la aplicación de cargas (del orden de segundos) y de la adaptación ósea (del orden de días), es también lógico suponer que el orden de aplicación de dichas cargas a lo largo del día no va a influir significativamente en la respuesta del hueso, por lo que aquellas actividades que provoquen una actividad remodelatoria similar se pueden agrupar para simplificar el modelo. Así, por ejemplo, si la actividad diaria de un individuo es como la descrita en la fig. 5.3a, el orden de aplicación de las cargas podría ser obviado y se podría modelar esa actividad diaria mediante un histograma que contabilizara los ciclos de cada actividad, como el mostrado en la fig. 5.3b.

Posteriormente, Jacobs [109] propone una simplificación adicional de la historia de carga basada, de nuevo, en la diferente escala de tiempos de las cargas y la respuesta ósea. En concreto, Jacobs propone agrupar las cargas de la fig. 5.3b como se muestra en la fig. 5.3c, manteniendo la proporción entre el número de ciclos correspondiente a cada actividad, pero suponiendo una sola actividad para cada día.

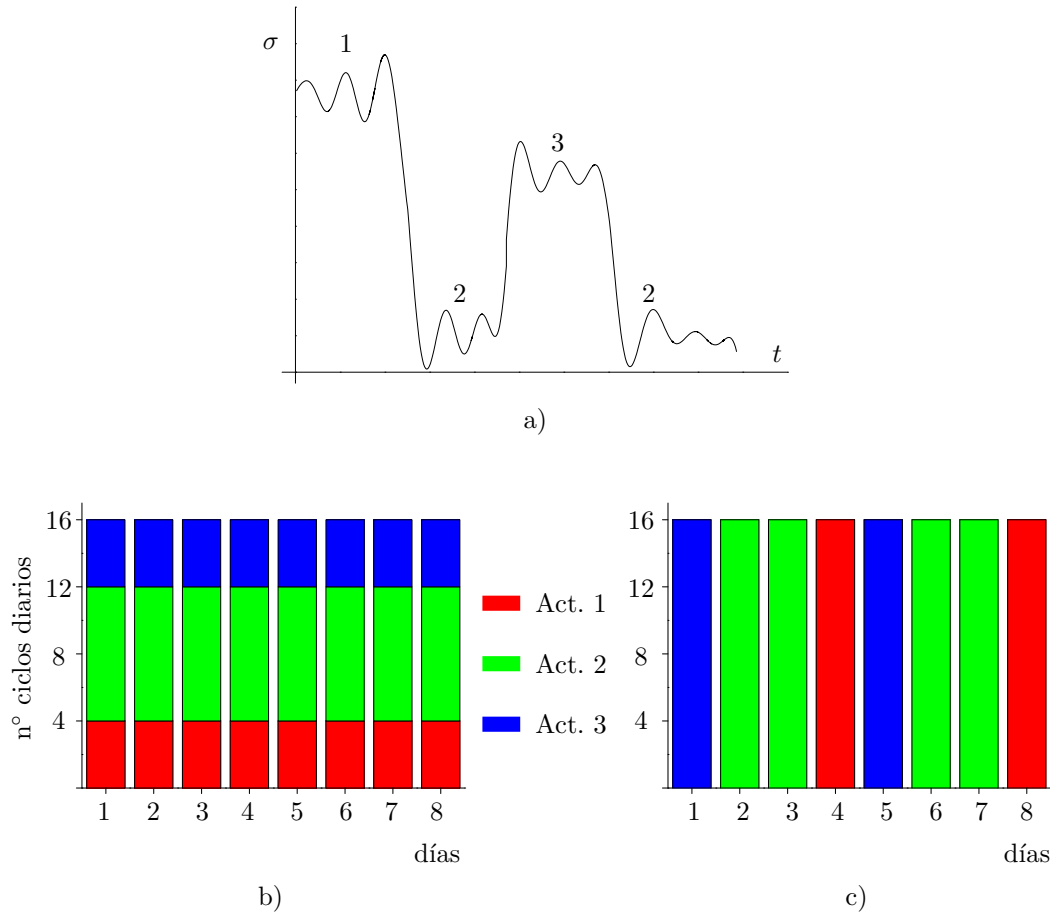


Figura 5.3: Ejemplo del agrupamiento de cargas. a) Ejemplo de evolución de las cargas a lo largo de un día. b) Cargas a aplicar después de agrupar las actividades similares. c) Cargas a aplicar después de realizar la simplificación propuesta por Jacobs [109].

Al imponer estas condiciones, el número de ciclos de cada carga es el mismo, y además sólo hay un caso de carga por día (que se repite según sea necesario), por lo que se simplifica el cálculo del estímulo tensional diario. En efecto, si $N = 1$ la ec. (5.8) queda:

$$\Psi = n^{\frac{1}{m}} \bar{\sigma}_i \quad (5.9)$$

Una vez que se ha calculado el error de remodelación, hay que establecer una relación entre dicho valor y la variación de densidad ósea. Hay que tener en cuenta que la remodelación ósea supone la formación o reabsorción de material óseo. Esta ocurre en las superficies del periosteo y endosteo en el caso de la remodelación ósea externa, mientras que en el caso de la remodelación ósea interna ocurre sobre la superficie libre de hueso y en la superficie de las trabéculas para tejido cortical y trabecular, respectivamente. Por tanto, el error de remodelación, que establece la diferencia entre el estímulo mecánico aplicado y el de equilibrio, para el cual no se produciría remodelación, estará directamente relacionado con la velocidad de remodelación superficial, \dot{r} . Esta se define como el volumen de hueso que se deposita o se reabsorbe por unidad de área y por unidad de tiempo¹. Dicha relación establece la base de la respuesta remodelatoria del hueso y se suele cuantificar a partir de expresiones no lineales que representan funciones como las de la fig. 5.4a [7]. En esta figura se observa una zona central, conocida como *zona muerta*, en la que la velocidad de remodelación superficial es nula (o prácticamente nula): no hay formación ni reabsorción neta de hueso. Para valores positivos del error de remodelación ($\Psi_t > \Psi_t^*$, $e > 0$) la velocidad de remodelación superficial se hace positiva y por tanto hay aporte neto de material, mientras que para valores negativos ($\Psi_t < \Psi_t^*$, $e < 0$) existe reabsorción neta.

El comportamiento del tejido óseo puede variar de un hueso a otro. En concreto, huesos distintos pueden tener diferentes valores del estímulo de equilibrio, ancho de la zona muerta y no todos responden con la misma velocidad a un desuso severo o a una sobrecarga, tal y como se observa en la fig. 5.4a. De esta forma, en el hueso 1 de dicha figura (que corresponde al cráneo) solo existe formación, típico de los huesos cuya función es la de protección, ya que normalmente no soportan cargas significativas. También puede apreciarse que el estímulo de equilibrio del tejido 3 (metáfisis del fémur) es mayor que el del tejido 2 (periosteo del fémur), por ejemplo, aún siendo ambos tejidos del mismo hueso. Las curvas \dot{r}/e suelen simplificarse con funciones en tramos rectos como la de la fig. 5.4b. Para el caso del fémur esta relación se puede aproximar como:

¹Es habitual usar el día como unidad de tiempo en las simulaciones de remodelación ósea.

$$\dot{r} = \begin{cases} c_1(e + w) & e < -w \\ 0 & -w \leq e \leq w \\ c_2(e - w) & w < e \end{cases} \quad (5.10)$$

donde w es el semiancho de la zona muerta y c_1 y c_2 son las pendientes de los tramos de reabsorción y formación, respectivamente.

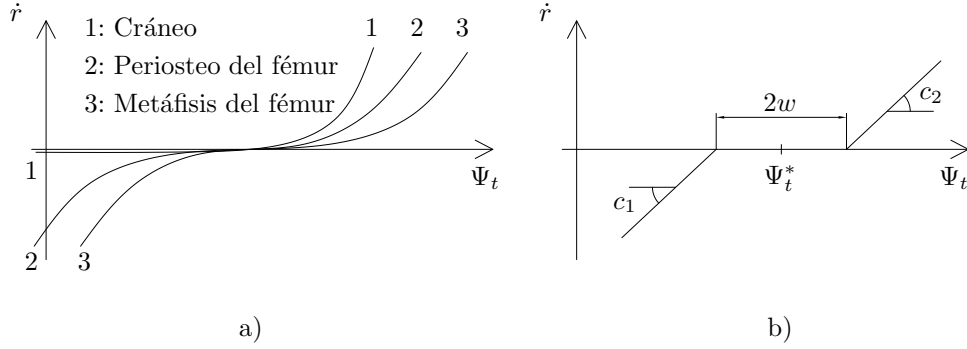


Figura 5.4: a) Relación no lineal de la ley de remodelación teórica adaptado de Beaupré y cols. [7] para distintos tipos de hueso. b) Representación de la ec. (5.10).

En otras relaciones de remodelación alternativas a las de la fig. 5.4b los tramos rectos de formación y reabsorción se truncan a partir de ciertos valores del estímulo, $\Psi_{t,min}$ y $\Psi_{t,max}$, pasando la ec. (5.10) a ser de la forma:

$$\dot{r} = \begin{cases} c_1[(\Psi_{t,min} - \Psi_t^*) + w] & e < (\Psi_{t,min} - \Psi_t^*) \\ c_1(e + w) & (\Psi_{t,min} - \Psi_t^*) \leq e < -w \\ 0 & -w \leq e \leq w \\ c_2(e - w) & w < e \leq (\Psi_{t,max} - \Psi_t^*) \\ c_2[(\Psi_{t,max} - \Psi_t^*) - w] & (\Psi_{t,max} - \Psi_t^*) < e \end{cases} \quad (5.11)$$

Sin embargo, debido a que en la mayoría de los casos el estímulo mecánico suele permanecer en el entorno del valor de equilibrio, esta modificación no suele suponer cambios significativos.

Como la formación o reabsorción de tejido óseo se realiza sobre la superficie libre del hueso, es necesario conocer el área superficial disponible para tal actividad. Así se define la *superficie específica*, S_V , como la superficie libre de poros por unidad de volumen de

hueso. Esta variable está relacionada con la porosidad y fue cuantificada en función de ella por Martin [146] quien ajustó el siguiente polinomio de quinto orden a partir de resultados experimentales:

$$S_V = 32.3p - 93.9p^2 + 134p^3 - 101p^4 + 28.8p^5 \quad (5.12)$$

Se puede observar que esta expresión, representada en la fig. 5.5, se anula en los valores límite de la porosidad. En efecto, una porosidad $p = 1$ es equivalente a la ausencia de tejido, por lo que la superficie disponible para la formación/reabsorción es, obviamente, nula. Por el contrario, una porosidad $p = 0$ también supone que $S_V = 0$, debido a que si no hay poros, no hay superficie libre de poros sobre la que comenzar a depositar o reabsorber tejido.

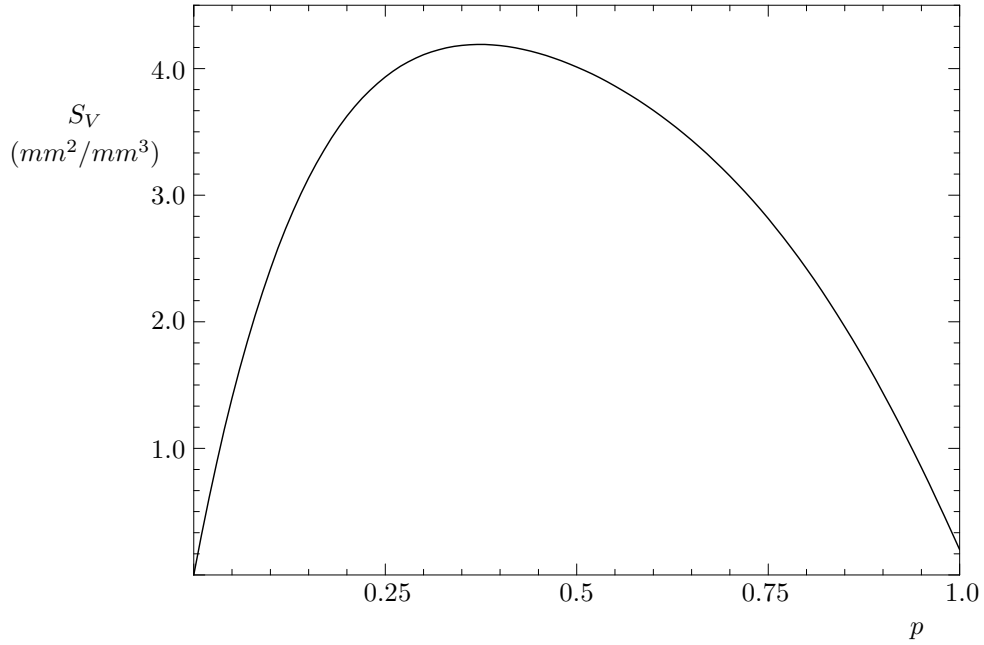


Figura 5.5: Evolución de la expresión de S_V dada por Martin [146] en función de la porosidad p .

Aun así, no necesariamente toda la superficie del hueso está disponible para la remodelación, por lo que en el modelo se incluye un parámetro k que representa la proporción de S_V donde puede comenzar la actividad remodelatoria. A pesar de tener en cuenta esta posibilidad en el modelo, los autores supusieron un valor fijo $k = 1$ para todos los tipos y localizaciones del tejido óseo.

Conocidos los valores de la velocidad de remodelación, \dot{r} , y de la superficie en la que

tiene lugar dicha actividad, S_V , solo queda por definir cómo las propiedades del tejido óseo se ven modificadas por variaciones en dichos valores. Los autores simplifican fuertemente el modelo suponiendo que el nuevo tejido formado ya está completamente mineralizado. Así, la variación de densidad aparente es:

$$\dot{\rho} = k \dot{r} S_V \hat{\rho} \quad (5.13)$$

que se integra mediante el método de Euler explícito para proporcionar la variación diaria de densidad aparente:

$$\rho(t + \Delta t) = \rho(t) + \dot{\rho}(t) \Delta t \quad (5.14)$$

Una vez conocido el valor de la densidad aparente en cada punto del tejido, es posible conocer las propiedades mecánicas del mismo a partir de las ecs. (2.9a) y (2.9b). Al tratarse de un modelo isótropo, solo es necesario un par de constantes elásticas para calcular el tensor de rigidez del material \mathbf{C} :

$$\mathbf{C} = \frac{E}{1 + \nu} \left(\frac{\nu}{1 - 2\nu} \mathbf{1} \otimes \mathbf{1} + \mathbf{I} \right) \quad (5.15)$$

siendo $\mathbf{1}$ el tensor unitario de segundo orden (δ_{ij}) e \mathbf{I} el tensor unitario de cuarto orden $I_{ijkl} = \frac{1}{2}(\delta_{ik}\delta_{jl} + \delta_{il}\delta_{jk})$.

5.3.1. Acomodación celular

Turner [224] aplicó a finales del siglo XX el concepto de acomodación celular al tejido óseo. Ya se ha explicado anteriormente el concepto de homeostasis, según el cual los sistemas biológicos intentan mantener constante una cierta variable física. En el modelo de Stanford dicha variable es el estímulo mecánico, Ψ_t . Con la inclusión del concepto de acomodación celular en el modelo isótropo de Stanford se considera que el estímulo mecánico de equilibrio, Ψ_t^* , ya no es un valor constante, sino que, de alguna forma, tiene una tendencia a acomodarse al estímulo mecánico aplicado sobre el hueso diariamente. Dicha acomodación es similar al funcionamiento de un termostato, en el cual la temperatura ambiente tiende a una temperatura de referencia a una velocidad proporcional a la diferencia entre dichos valores. Es por ello por lo que al principio de acomodación celular también se le conoce como *mecanostato*:

$$\frac{d\Psi_t^*}{dt} = \lambda (\Psi_t - \Psi_t^*) \quad (5.16)$$

por lo que el estímulo mecánico de equilibrio, Ψ_t^* , será:

$$\Psi_t^*(t + \Delta t) = \Psi_t^*(t) + \Delta \Psi_t^*(t) = \Psi_t^*(t) + \lambda (\Psi_t(t) - \Psi_t^*(t)) \Delta t \quad (5.17)$$

siendo λ un parámetro que controla la velocidad de adaptación.

Gracias a esta teoría se puede explicar, por ejemplo, por qué un individuo con alguna limitación física, como la paraplegia, no sufre, por el desuso prolongado, una reabsorción continua en los huesos de los miembros inferiores hasta su desaparición. O por qué una persona con una actividad física muy alta no sufre formación de tejido óseo y, por tanto, crecimiento de sus huesos, de forma permanente.

La implementación numérica de la formulación de la acomodación celular es sencilla, pero hay que tener en cuenta la simplificación hecha en el modelo anterior para la agrupación de cargas. Con ella la aplicación de las cargas podía hacerse de forma secuencial repartidas durante varios días, y no necesariamente de forma simultánea en el mismo día (recuérdese la fig. 5.3). Con dicha simplificación y la ec. (5.17), el estímulo de equilibrio, Ψ_t^* , tendería cada día hacia un estímulo distinto, por lo que, durante la simulación numérica, Ψ_t^* acabaría oscilando entre dichos valores sin llegar nunca a alcanzar a ninguno de ellos. En la fig. 5.6 se muestra un ejemplo de cómo sería la evolución del estímulo mecánico de equilibrio en un caso con tres tipos de carga diarias como las de la fig. 5.6, con estímulos Ψ_1 , Ψ_2 , Ψ_3 y aplicadas en ese orden. El estímulo de equilibrio tendería a dichos estímulos oscilando entre ellos (línea negra), lo cual no tiene mucho sentido. Este inconveniente impide el uso de la simplificación de Jacobs para el agrupamiento de cargas conjuntamente con el principio de acomodación celular y hace necesario el empleo de la ecuación original (5.8) para el cómputo del estímulo. Con ello, la evolución del estímulo de equilibrio acumulado, Ψ_M^* , seguiría la línea azul.

5.4. Modelo Anisótropo basado en la Mecánica del Daño de Doblaré y García

En 1994 Jacobs [109] intenta extender el modelo isótropo de Stanford de remodelación ósea interna al caso anisótropo, usando modelos basados en la energía y en las tensiones, pero sin demasiado éxito. Al menos queda patente la necesidad de considerar la anisotropía del hueso en un modelo de remodelación ósea. Atendiendo a esta necesidad, Doblaré y García-Aznar [51] desarrollan un modelo propio basado en ideas de daño anisótropo, utilizando el

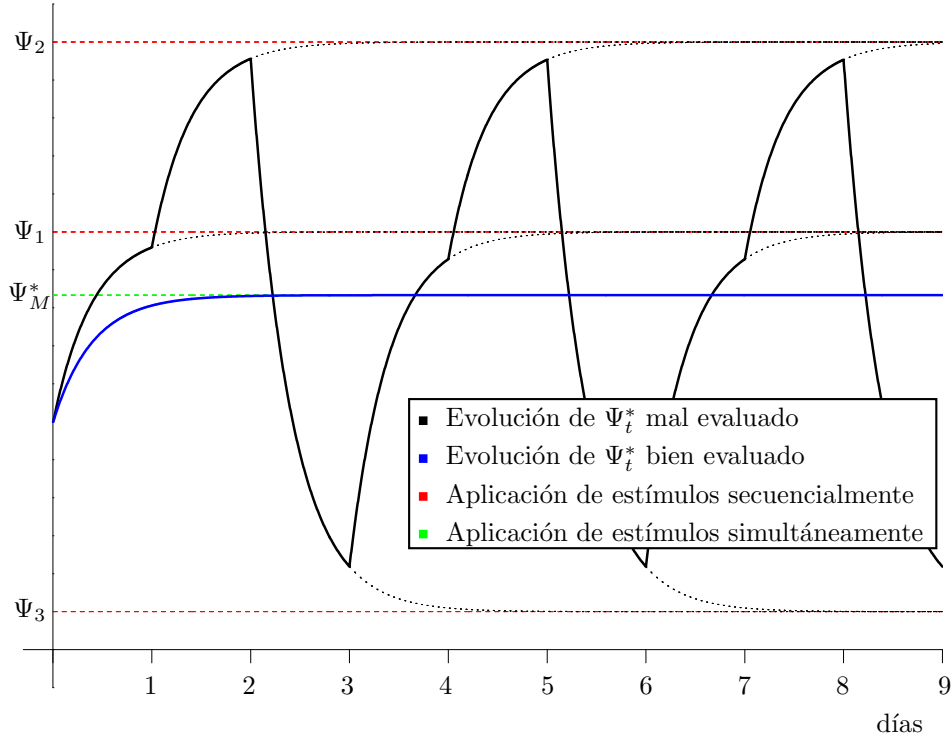


Figura 5.6: Evolución del estímulo de equilibrio Ψ_t^* al aplicar las distintas actividades en distintos días (rojo y negro) y al aplicar cada día todas las actividades conjuntamente (verde y azul).

fabric tensor \mathbf{H} definido por Cowin como medida de la anisotropía del material.

En la teoría de daño clásica se define un parámetro de daño, d , relacionado con la densidad de grietas en el material. Dicho parámetro toma valores desde 0 para el caso de un material sin daño hasta 1 en materiales completamente dañados. También se define la tensión efectiva, $\tilde{\sigma}$, como aquella que produce unas deformaciones ε en el sólido sin dañar iguales a las producidas por la tensión σ en el sólido dañado (fig. 5.7):

$$\tilde{\sigma} = \frac{\sigma}{1-d} \quad (5.18)$$

quedando por tanto la relación entre los tensores de rigidez del material dañado \mathbf{C} y sin dañar \mathbf{C}_0 como:

$$\mathbf{C} = (1-d)\mathbf{C}_0 \quad (5.19)$$

Cuando esta teoría se extiende al caso tridimensional, el parámetro de daño d se convierte

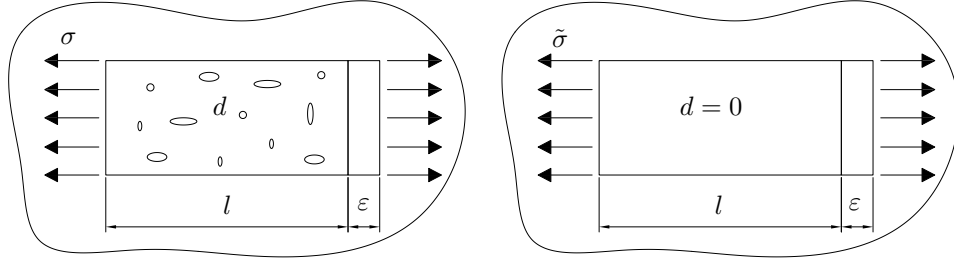


Figura 5.7: La tensión efectiva $\tilde{\sigma}$ en el sólido sin dañar produce unas deformaciones ε iguales a las producidas por la tensión σ en el sólido dañado.

en un tensor \mathbf{D} [35], y la ec. (5.18) se reescribe como:

$$\tilde{\sigma} = (\mathbf{I} - \mathbf{D})^{-1/2} \sigma (\mathbf{I} - \mathbf{D})^{-1/2} \quad (5.20)$$

definida de esa forma para que la tensión se mantenga simétrica.

En el modelo anisótropo de remodelación de García y Doblaré el daño da una medida del volumen de huecos o poros del material, así como de su orientación. Por tanto, cualquier tejido óseo con porosidad nula es un material isótropo. En cuanto al tratamiento del daño, este modelo de remodelación presenta dos diferencias fundamentales con la Mecánica del Daño clásica. En primer lugar está el hecho de que en materiales inertes el daño solo puede aumentar o mantenerse constante, mientras que en tejidos vivos, como el hueso, el daño también puede disminuir como consecuencia del proceso de remodelación ósea. En segundo lugar, hay que recordar que el crecimiento de grietas en materiales inertes se produce en zonas con altos valores tensionales. Sin embargo, el aumento de daño en el tejido óseo (aumento de la porosidad) tiene lugar en zonas con valores bajos del estímulo mecánico en las que se produce reabsorción.

El tensor de daño \mathbf{D} se define a partir del *fabric tensor* \mathbf{H} como:

$$\mathbf{D} = \mathbf{I} - \mathbf{H}^2 = \mathbf{I} - \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}} \right)^{\beta/2} \sqrt{A} \hat{\mathbf{H}} \quad (5.21)$$

Con esta definición se asegura que la ec. (5.20) mantiene la simetría. Como hasta ahora ρ representa la densidad aparente y $\hat{\rho}$ la densidad máxima del hueso cortical. Por otro lado, $\hat{\mathbf{H}}$ es el fabric tensor normalizado tal que $\det(\hat{\mathbf{H}}) = 1$, β representa el exponente de las correlaciones entre el módulo elástico y la densidad aparente, ec. (2.9a), y A es un parámetro de ajuste que se obtiene al particularizar la ec. (5.21) para el caso isótropo, tal y como se verá más adelante.

Tomando las ecs. (5.20) y (5.21) se tiene:

$$\tilde{\sigma} = \mathbf{H}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{H}^{-1} \quad (5.22)$$

Para conocer la deformación efectiva basta aplicar la idea de que la energía de deformación debe ser igual, calculada a partir de los tensores originales o a partir de los tensores efectivos. Llamando \mathbf{A} de forma genérica al tensor que relaciona la deformación $\boldsymbol{\varepsilon}$ con la deformación efectiva $\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}$:

$$\left. \begin{aligned} \tilde{\boldsymbol{\varepsilon}} &= \mathbf{A} \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{A} \\ \tilde{\boldsymbol{\sigma}} &= \mathbf{H}^{-1} \boldsymbol{\sigma} \mathbf{H}^{-1} \end{aligned} \right\} \tilde{\boldsymbol{\sigma}} : \tilde{\boldsymbol{\varepsilon}} = H_{ik}^{-1} \sigma_{kl} H_{lj}^{-1} A_{im} \varepsilon_{mn} A_{nj} = \sigma_{kl} \varepsilon_{mn} (H_{ik}^{-1} A_{im}) (H_{lj}^{-1} A_{nj}) \quad (5.23)$$

Igualando las dos expresiones para la energía de deformación:

$$\tilde{\sigma}_{ij} \tilde{\varepsilon}_{ij} = \sigma_{kl} \varepsilon_{mn} (H_{ik}^{-1} A_{im}) (H_{lj}^{-1} A_{nj}) = \sigma_{kl} \varepsilon_{kl} \quad (5.24)$$

Por lo tanto:

$$(H_{ik}^{-1} A_{im}) (H_{lj}^{-1} A_{nj}) = \delta_{km} \delta_{ln} \quad \left\{ \begin{aligned} H_{ik}^{-1} A_{im} &= H_{ki}^{-1} A_{im} = \delta_{km} \\ H_{lj}^{-1} A_{nj} &= H_{lj}^{-1} A_{jn} = \delta_{ln} \end{aligned} \right. \Rightarrow A_{im} = H_{im} \quad (5.25)$$

donde se ha usado que el tensor \mathbf{H} es simétrico. Se obtiene finalmente la expresión para la deformación efectiva:

$$\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}} = \mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{H} \quad (5.26)$$

Una vez conocidos los tensores efectivos de tensión y deformación es fácil obtener el tensor de rigidez \mathbf{C} para un material dañado en función de dicho tensor en el caso isótropo no dañado, $\hat{\mathbf{C}}$:

$$\tilde{\boldsymbol{\sigma}} : \tilde{\boldsymbol{\varepsilon}} = \tilde{\sigma}_{ij} \tilde{\varepsilon}_{ij} = \tilde{\sigma}_{ij} \hat{C}_{ijmn}^{-1} \tilde{\sigma}_{mn} = H_{ik}^{-1} \sigma_{kl} H_{lj}^{-1} \hat{C}_{ijmn}^{-1} H_{mr}^{-1} \sigma_{rs} H_{sn}^{-1} \quad (5.27)$$

Reordenando términos y cambiando los subíndices mudos se tiene:

$$\tilde{\sigma}_{ij} \tilde{\varepsilon}_{ij} = \sigma_{kl} H_{ik}^{-1} H_{lj}^{-1} \hat{C}_{ijmn}^{-1} H_{mr}^{-1} H_{sn}^{-1} \sigma_{rs} = \sigma_{tu} H_{ti}^{-1} H_{uj}^{-1} \hat{C}_{ijmn}^{-1} H_{mv}^{-1} H_{nw}^{-1} \sigma_{vw} \quad (5.28)$$

Por otro lado, en el caso del material dañado:

$$\boldsymbol{\sigma} : \boldsymbol{\varepsilon} = \sigma_{tu} \varepsilon_{tu} = \sigma_{tu} C_{tuvw}^{-1} \sigma_{vw} \quad (5.29)$$

Identificando en las ecs. (5.28) y (5.29) se deduce que:

$$C_{tuvw}^{-1} = H_{ti}^{-1} H_{uj}^{-1} \hat{C}_{ijmn}^{-1} H_{mv}^{-1} H_{nw}^{-1} \equiv \mathbf{C}^{-1} = \mathbf{H}^{-2} \hat{\mathbf{C}}^{-1} \mathbf{H}^{-2} \quad (5.30)$$

En ejes principales el *fabric tensor* es un tensor diagonal:

$$\mathbf{H}_{I \ II \ III} = \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix} \quad (5.31)$$

En estos mismos ejes se calculan los coeficientes del tensor de comportamiento [35]:

$$\frac{1}{E_I} = \frac{1}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^4} \quad (5.32a)$$

$$\frac{1}{E_{II}} = \frac{1}{\hat{E}} \frac{1}{H_{II}^4} \quad (5.32b)$$

$$\frac{1}{E_{III}} = \frac{1}{\hat{E}} \frac{1}{H_{III}^4} \quad (5.32c)$$

$$-\frac{\nu_{I \ II}}{E_{II}} = -\frac{\nu_{II \ I}}{E_I} = -\frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2} \quad (5.32d)$$

$$-\frac{\nu_{I \ III}}{E_{III}} = -\frac{\nu_{III \ I}}{E_I} = -\frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^2 H_{III}^2} \quad (5.32e)$$

$$-\frac{\nu_{II \ III}}{E_{III}} = -\frac{\nu_{III \ II}}{E_{II}} = -\frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_{II}^2 H_{III}^2} \quad (5.32f)$$

$$\frac{1}{2G_{I \ II}} = \frac{1 + \hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2} \quad (5.32g)$$

$$\frac{1}{2G_{I \ III}} = \frac{1 + \hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^2 H_{III}^2} \quad (5.32h)$$

$$\frac{1}{2G_{II \ III}} = \frac{1 + \hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_{II}^2 H_{III}^2} \quad (5.32i)$$

siendo \hat{E} y $\hat{\nu}$ el modulo de elasticidad y el coeficiente de Poisson del tejido óseo isótropo de densidad máxima y daño nulo. A partir de estas definiciones es posible determinar el valor del parámetro A de la ec. (5.21). En efecto, en el caso isótropo se tiene que $\hat{\mathbf{H}} = \mathbf{I}$ y que $\mathbf{H} \propto \mathbf{I}$, por lo que:

$$\mathbf{D} = \left(1 - \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}} \right)^{\beta/2} \sqrt{A} \right) \mathbf{I} \quad (5.33)$$

y por tanto:

$$\mathbf{H}^2 = \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^{\beta/2} \sqrt{A} \mathbf{I} \quad \Rightarrow \quad \mathbf{H}^4 = \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^{\beta} A \mathbf{I} \quad (5.34)$$

De las ecs. (5.32) y (5.34), junto con (2.9a):

$$E = \hat{E} H_I^4 = \hat{B} \hat{\rho}^{\hat{\beta}} \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^{\beta} A \equiv B \rho^{\beta} \quad (5.35)$$

representando B el coeficiente de las correlaciones (2.9a). Por su parte, \hat{B} y $\hat{\beta}$ representan el mismo coeficiente y el exponente en esas correlaciones para el caso de tejido cortical:

$$\beta = \begin{cases} 2.5 & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 3.2302 & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} = \hat{\beta} \quad (5.36a)$$

$$B = \begin{cases} 2014 & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 1763 & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} = \hat{B} \quad (5.36b)$$

Despejando de la ec. (5.35) el parámetro A queda:

$$A = \frac{B(\rho)}{\hat{B}} \hat{\rho}^{\beta(\rho) - \hat{\beta}} = \begin{cases} \frac{2014}{1763} \hat{\rho}^{2.5 - 3.2302} & \rho \leq 1.2 \text{ g/cm}^3 \\ 1 & \rho > 1.2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (5.37)$$

A continuación se define el estímulo como la variable termodinámica asociada al daño y distinguiendo entre los casos de formación y reabsorción. En este último caso se define a partir de la deformación:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_r &\equiv \frac{\partial \psi(\varepsilon, \mathbf{H})}{\partial \mathbf{H}} = \frac{\partial \psi}{\partial \boldsymbol{\sigma}} \frac{\partial \boldsymbol{\sigma}}{\partial \mathbf{H}} \Big|_{\varepsilon=cte} = \\ &= 2 \left[2\hat{G} \text{sym}[(\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{H})(\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon})] + \hat{\lambda} \text{tr}(\mathbf{H}^2\boldsymbol{\varepsilon}) \text{sym}(\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon}) \right] \end{aligned} \quad (5.38)$$

y para el caso de formación, siguiendo lo indicado por Wolff, es la tensión la variable que rige el proceso de remodelación:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_f &\equiv \frac{\partial \hat{\psi}(\sigma, \mathbf{H})}{\partial \mathbf{H}} = \frac{\partial \hat{\psi}}{\partial \boldsymbol{\varepsilon}} \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}}{\partial \mathbf{H}} \Big|_{\sigma=cte} = \\ &= -2\mathbf{H}^{-2} \left[\frac{1 + \hat{\nu}}{\hat{E}} \text{sym}[(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{H}^{-1})(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma})] - \frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \text{tr}(\mathbf{H}^{-2}\boldsymbol{\sigma}) \text{sym}(\mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}) \right] \end{aligned} \quad (5.39)$$

siendo \hat{E} , $\hat{\nu}$, \hat{G} y $\hat{\lambda}$ los constantes elásticas del tejido cortical de porosidad nula, es decir, isótropo, ψ la función de energía libre y $\hat{\psi}$ la función de energía libre complementaria:

$$\hat{\psi}(\sigma, \mathbf{H}) = \sigma : \varepsilon(\sigma, \mathbf{H}) - \psi(\varepsilon(\sigma, \mathbf{H}), \mathbf{H}) \quad (5.40)$$

Se puede demostrar, y así lo hace García-Aznar [75], que:

$$\mathbf{Y}_r = -\mathbf{Y}_f \equiv \mathbf{Y} \quad (5.41)$$

Una vez conocidos los estímulos para el caso de reabsorción y para el de formación (aunque, como se acaba de ver, solo se necesita \mathbf{Y}) es necesario establecer un criterio que permita establecer cuándo el tejido se encuentra en la fase de reabsorción y cuándo en la de formación. Para ello se definen las funciones g_r y g_f como:

$$g_r = -n^{1/m} A^{1/8} \hat{\rho}^{2-\beta/8} \rho^{\beta/8} \sqrt{B} \frac{27^{1/4}}{\sqrt{2(1-\omega)}(\mathbf{J}^{-1}:\mathbf{J}^{-1})^{1/4}} + (\Psi_t^* - w) \rho^{2-\beta/2} \quad (5.42a)$$

$$g_f = n^{1/m} A^{1/8} \hat{\rho}^{2-\beta/8} \rho^{\beta/8} \sqrt{B} \frac{3^{1/4}}{\sqrt{2(1-\omega)}} (\mathbf{J}:\mathbf{J})^{1/4} - (\Psi_t^* + w) \rho^{2-\beta/2} \quad (5.42b)$$

donde se introducen varios parámetros para asegurar la equivalencia de este criterio aplicado al caso isótropo con el criterio del modelo de Stanford. También aparece un nuevo tensor de estímulo \mathbf{J} , que se define para ponderar la influencia de la anisotropía en el modelo a través del parámetro ω :

$$\mathbf{J} = (1 - \omega) \text{tr}(\mathbf{Y}) \frac{1}{3} \mathbf{1} + \omega \text{dev}(\mathbf{Y}) = (1 - 2\omega) \text{tr}(\mathbf{Y}) \frac{1}{3} \mathbf{1} + \omega (\mathbf{Y}) \quad (5.43)$$

Así, $\omega = 0$ en el caso isótropo y $\omega = 1$ para obtener el mayor grado de influencia posible de la anisotropía. Las funciones g_r y g_f definen los criterios de reabsorción y formación de tal forma que:

$$\begin{cases} \text{Si } g_r \geq 0, g_f < 0 & \text{Reabsorción} \\ \text{Si } g_r < 0, g_f < 0 & \text{Zona muerta} \\ \text{Si } g_r < 0, g_f \geq 0 & \text{Formación} \end{cases} \quad (5.44)$$

Las leyes de crecimiento y reparación de daño son las siguientes, respectivamente:

$$\dot{\mathbf{H}}_r = \mu_r \frac{\partial g_r}{\partial \mathbf{Y}} \quad (5.45a)$$

$$\dot{\mathbf{H}}_f = \mu_f \frac{\partial g_f}{\partial \mathbf{Y}} \quad (5.45b)$$

siendo μ_r y μ_f tales que se cumpla la condición $\det(\hat{\mathbf{H}}) = 1$ [33, 75].

Desarrollando las expresiones anteriores se llega a que:

$$\dot{\mathbf{H}}_f = \frac{3\beta k \dot{r} S_V}{4\text{tr}(\mathbf{H}^{-1} \mathbf{J} \hat{\omega})} \frac{\hat{\rho}}{\rho} \mathbf{J} \hat{\omega} \quad (5.46a)$$

$$\dot{\mathbf{H}}_r = \frac{3\beta k \dot{r} S_V}{4\text{tr}(\mathbf{H}^{-1} \mathbf{J}^{-3} \hat{\omega})} \frac{\hat{\rho}}{\rho} \mathbf{J}^{-3} \hat{\omega} \quad (5.46b)$$

siendo $\hat{\omega}$ el tensor siguiente:

$$\hat{\omega} = (1 - 2\omega) \frac{1}{3} \mathbf{1} \otimes \mathbf{1} + \omega \mathbf{I} \quad (5.47)$$

y definiéndose la velocidad de remodelación, \dot{r} , de forma análoga a como se hace en el modelo isótropo de Stanford, en función del proceso remodelatorio que esté activo en cada momento (formación o reabsorción) como:

$$\dot{r} = \begin{cases} -c_r \frac{g_r}{\rho^{2-\beta/2}} & \text{si } g_r \geq 0, g_f < 0 \\ 0 & \text{si } g_r < 0, g_f < 0 \\ c_f \frac{g_f}{\rho^{2-\beta/2}} & \text{si } g_r < 0, g_f \geq 0 \end{cases} \quad (5.48)$$

Una limitación del modelo puede deducirse de la definición de \dot{r} , y es que la formación se activa siempre que $g_r < 0$ y $g_f \geq 0$. Esto es cierto para valores razonables del estímulo pero deja de serlo cuando el hueso está sometido a estímulos mecánicos muy altos. En estos casos el tejido óseo comienza a dañarse por sobrecarga, es decir, a aumentar su volumen de grietas, como sugieren varios autores [24, 115, 133] y esto puede provocar una reabsorción del tejido para reparar el daño. Por tanto, este modelo anisótropo solo sería válido para valores fisiológicos del estímulo mecánico, y no en casos de sobrecarga.

Las leyes de flujo (5.45) proporcionan la variación del *fabric tensor* y a partir de ellas es posible actualizar la anisotropía y la densidad. Por ejemplo, aplicando un algoritmo a integración de Euler explícito se tiene que:

$$\mathbf{H}(t + \Delta t) = \mathbf{H}(t) + \dot{\mathbf{H}}(t) \Delta t \quad (5.49)$$

y a partir del nuevo tensor \mathbf{H} actualizado junto con la ec. (5.21):

$$\mathbf{H}^2 = \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}} \right)^{\beta/2} A^{1/2} \hat{\mathbf{H}} \Rightarrow \det(\mathbf{H}^2) = \left[\left(\frac{\rho}{\hat{\rho}} \right)^{\beta/2} A^{1/2} \right]^3 \det(\hat{\mathbf{H}}) \quad (5.50)$$

Sabiendo que $\det(\hat{\mathbf{H}}) = 1$ se puede despejar la densidad:

$$\rho = \left[\frac{(\det(\mathbf{H}^2))^{1/3}}{A^{1/2}} \right]^{2/\beta} \quad \hat{\rho} = \left[\frac{\det(\mathbf{H}^2)}{A^{3/2}} \right]^{2/3\beta} \hat{\rho} \quad (5.51)$$

5.5. Modelo de remodelación ósea externa

Una vez presentado el modelo de remodelación ósea interna fenomenológico que se ha usado en esta tesis, se aborda ahora un modelo de remodelación ósea externa que permite modelar el movimiento de la superficie externa como parte del proceso global de remodelación ósea. Para ello, García-Aznar presenta un modelo generalizado basado en el modelo isótropo de Stanford [75] que hace uso de los trabajos de Fridez [64, 65], quien propone usar como variable de control de la remodelación externa la misma que en la remodelación interna, es decir, la velocidad de crecimiento o reabsorción del hueso, \dot{r} . En el caso de considerar ambos fenómenos conjuntamente, la respuesta ósea se divide de la siguiente manera:

$$\dot{r} = \dot{r}_e + \dot{r}_i = \beta \dot{r} + (1 - \beta) \dot{r} \quad (5.52)$$

donde β es una constante que determina el reparto de la actividad remodelatoria. La respuesta ósea, en cuanto a remodelación interna se refiere, ya se ha definido completamente. Sólo habrá que sustituir \dot{r} por $(1 - \beta)\dot{r}$ en las ecs. (5.13) y (5.45), dependiendo de si se trata del modelo isótropo o anisótropo, respectivamente.

En cuanto a la remodelación externa, la formación o reabsorción implica una variación de la geometría externa del modelo, moviendo los nodos de la superficie según corresponda y utilizando como dirección de crecimiento la normal a dicha superficie [7, 64, 105]:

$$\dot{\mathbf{X}} = \beta \dot{r} \mathbf{n} \quad (5.53)$$

siendo \mathbf{X} la posición de los nodos exteriores y \mathbf{n} la normal a la superficie en dichos nodos.

Existen otros modelos de remodelación ósea externa que utilizan diferentes criterios para el desplazamiento de los nodos como el modelo basado en CAO (*computer aided shape-optimization*) [12, 154–157]. En este, el desplazamiento se produce también en la dirección normal a la superficie, pero con la diferencia de que el parámetro β ahora no es una constante, sino una variable que depende de la dirección del gradiente del estímulo Ψ (fig. 5.8). Cuando normal y gradiente coinciden, se tiene que la variable β alcanza su valor máximo β_1 . Sin embargo, en el caso de que ambas direcciones formen un ángulo $\phi > 0$, el valor de β se

irá reduciendo hasta anularse cuando $\phi = 90^\circ$. En algunos casos esta relación se modela incluyendo una zona muerta en la que, para valores de ϕ muy próximos a 90° , la variable β también se anula (ver fig. 5.8). Sin embargo, en la mayoría de las aplicaciones puede comprobarse que la dirección normal prácticamente coincide con la dirección del gradiente del estímulo, por lo que $\beta \simeq cte = \beta_1$, tal y como se ha supuesto en esta tesis.

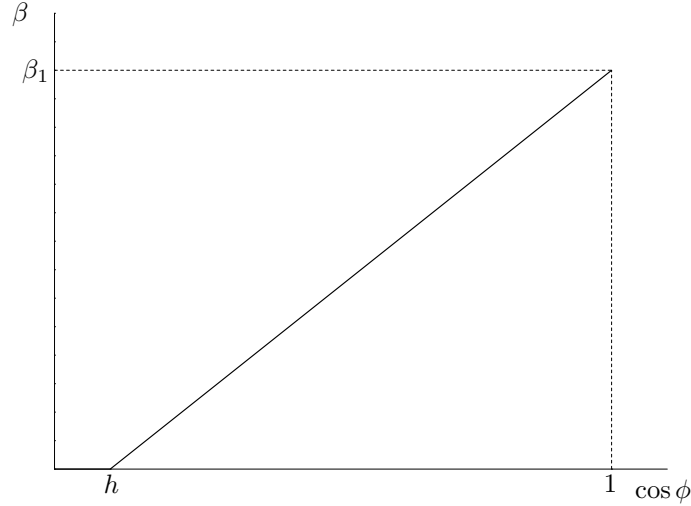


Figura 5.8: Variación de la variable β en función del ángulo ϕ formado por la normal a la superficie exterior y el gradiente del estímulo en el modelo de remodelación ósea externa basado en CAO. Adaptado de García-Aznar [75].

Una vez conocido el movimiento de los nodos exteriores se modifica la geometría convenientemente. Para ello se utiliza un algoritmo de integración de Euler explícito como en la densidad (modelo isótropo) o el *fabric tensor* (modelo anisótropo):

$$\mathbf{X}(t + \Delta t) = \mathbf{X}(t) + \dot{\mathbf{X}}(t)\Delta t = \mathbf{X}(t) + \beta \dot{r}(t) \mathbf{n}(t) \Delta t \quad (5.54)$$

El algoritmo completo de remodelación ósea, tanto interna como externa, según el modelo isótropo de Stanford o el modelo anisótropo basado en la mecánica del daño, se representan de forma esquematizada en las figs. 5.9 y 5.10, respectivamente.

5.5.1. Cómputo de las normales

Para poder aplicar la ec. (5.54) convenientemente, solo falta conocer la normal exterior a la superficie en los nodos, \mathbf{n} . Al tratarse de un modelo de elementos finitos, la normal

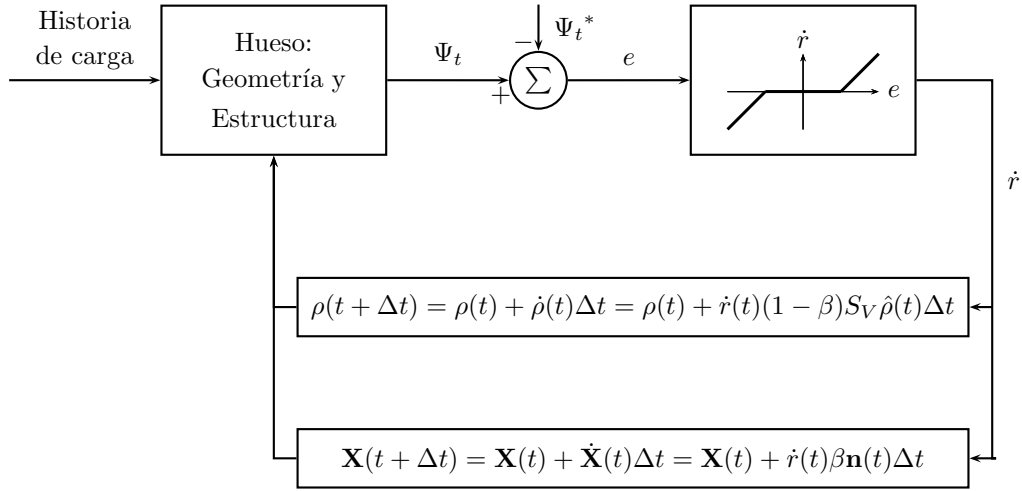


Figura 5.9: Algoritmo de remodelación ósea interna y externa para el modelo isótropo de Stanford. Adaptado de García-Aznar [75].

a la superficie en los nodos no puede ser calculada directamente, ya que esta normal es discontinua precisamente en los nodos por la discretización de la geometría. Para estimarla de forma aproximada se sigue el siguiente procedimiento (ver fig. 5.11), que es válido para elementos hexaédricos, pero fácilmente extrapolable a elementos tetraédricos:

1. En primer lugar se calculan las normales exteriores \mathbf{n}_I^e en los elementos ($e = 1, \dots, N$) que concurren al nodo I . Puesto que la cara exterior del elemento e no tiene por qué ser plana:
 - 1.a. Se calcula \mathbf{v}_1 , el vector unitario normal al plano formado por las dos aristas que pertenecen a la cara exterior del elemento e y concurren en el nodo I .
 - 1.b. Se repite el paso anterior en el resto de nodos de la cara exterior del elemento ($\mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$ y \mathbf{v}_4).
 - 1.c. Se toma como normal \mathbf{n}_I^e al elemento e la media aritmética de las normales \mathbf{v}_i :

$$\mathbf{n}_I^e = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 \mathbf{v}_i \quad (5.55)$$

- 1.d. Se normaliza el vector \mathbf{n}_I^e para que sea unitario.
2. Se toma como normal en el nodo j , \mathbf{n}_j , la media ponderada de las normales de los N elementos que concurren al nodo en cuestión. Dicha ponderación se realiza a partir de

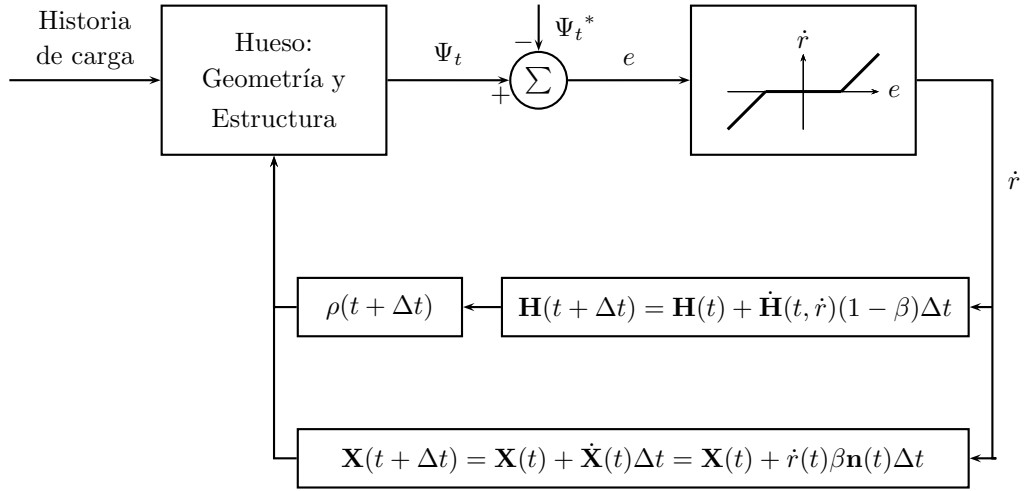


Figura 5.10: Esquema de remodelación ósea interna y externa para el modelo anisótropo basado en el daño. Adaptado de García-Aznar [75].

las áreas, A_I , de las caras exteriores a los elementos: a mayor área, mayor peso en la ponderación.

$$\mathbf{n}_j = \frac{\sum_{I=1}^N A_I \mathbf{n}_I^e}{\sum_{I=1}^N A_I} \quad (5.56)$$

3. Por último se normaliza el vector \mathbf{n}_j para que sea unitario.

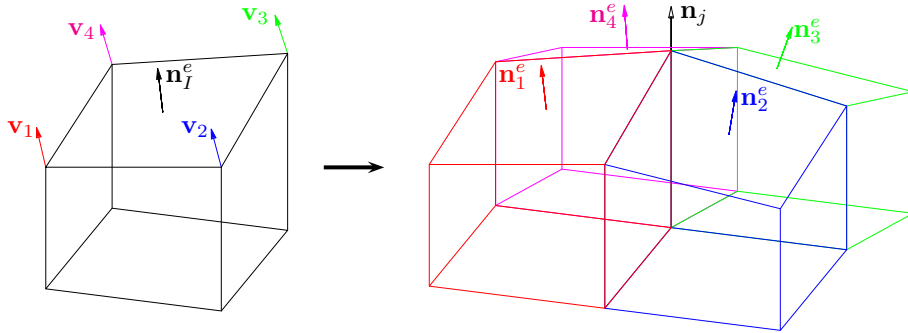


Figura 5.11: Esquema del cálculo de la normal exterior a un nodo.

5.5.2. Proyección de las variables

El modelo de remodelación ósea externa ya ha quedado descrito: se conoce cómo se mueven los nodos en función del valor de una variable del modelo, \dot{r} , y la dirección de dicho desplazamiento, \mathbf{n} . Sin embargo la implementación numérica está incompleta. Hay que tener en cuenta que no se conoce el valor de \dot{r} en los nodos que se van a desplazar, puesto que dicha variable se evalúa en los puntos de integración de Gauss de la malla, como el resto de variables de estado del algoritmo. Por tanto, es necesario proyectar la variable \dot{r} desde los puntos de Gauss de los elementos exteriores a los nodos que se desplazan, los que conforman las superficies externas del periosteo y endosteo.

La técnica que se ha utilizado en esta tesis es el método de proyección superconvergente de Zienkiewicz y Zhu [252], con algunas modificaciones realizadas por García-Aznar [75]. Este método utiliza una expresión polinómica, \dot{r}^* , que ajusta el valor de la variable \dot{r} en la parcela¹ del nodo en cuestión. Esta expresión polinómica se escribe de forma compacta:

$$\dot{r}^* = \mathbf{P}\mathbf{a} \quad (5.57)$$

donde \mathbf{P} contiene los términos del polinomio para n dimensiones y \mathbf{a} son los coeficientes de dicho polinomio. Para el caso unidimensional y polinomios de orden p se tiene:

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} 1 & x & x^2 & x^3 & \cdots & x^p \end{bmatrix} \quad (5.58a)$$

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 & a_4 & \cdots & a_{p+1} \end{bmatrix} \quad (5.58b)$$

Cuanto mayor sea el orden del polinomio más aproximada será la solución proyectada. Pero hay que tener en cuenta que para el caso de tridimensional el uso de valores altos de p conlleva un coste computacional muy elevado. Además, los gradientes de \dot{r} en la malla son normalmente bajos, por lo que se puede elegir $p = 1$ [75] con resultados razonables, quedando entonces en el caso bidimensional:

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} 1 & X & Y & XY \end{bmatrix} \quad (5.59a)$$

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 & a_4 \end{bmatrix} \quad (5.59b)$$

y para el caso tridimensional:

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} 1 & X & Y & Z & XY & XZ & YZ & XYZ \end{bmatrix} \quad (5.60a)$$

¹La parcela está compuesta por todos los elementos que contienen al nodo sobre el que se desea proyectar la variable \dot{r} .

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 & a_4 & a_5 & a_6 & a_7 & a_8 \end{bmatrix} \quad (5.60b)$$

En la fig. 5.12 se muestra un esquema de la parcela definida por un nodo I , cuya posición en los ejes globales representados es $\mathbf{R}_I = \begin{bmatrix} X & Y & Z \end{bmatrix}$. En ella se representa también un punto de Gauss i en la posición $\mathbf{R}_i^G = \begin{bmatrix} X_i & Y_i & Z_i \end{bmatrix}$. El polinomio anterior se ajusta por mínimos cuadrados a un determinado campo de \dot{r} , obteniéndose los coeficientes a_n . Para ello se minimiza la siguiente función de error:

$$E(\mathbf{a}) = \sum_{i=1}^{NPG} (\dot{r}_i(X_i, Y_i, Z_i) - \dot{r}_i^*(X_i, Y_i, Z_i))^2 = \sum_{i=1}^{NPG} (\dot{r}_i(X_i, Y_i, Z_i) - \mathbf{P}(X_i, Y_i, Z_i) \mathbf{a})^2 \quad (5.61)$$

siendo NPG el número de puntos de Gauss que componen la parcela correspondiente, \dot{r}_i el valor de la variable que se desea proyectar en el punto de Gauss i y \dot{r}_i^* el valor de la variable en dicho punto evaluada con el polinomio interpolante. Haciendo $\frac{\partial E}{\partial \mathbf{a}} = 0$ se obtiene:

$$\sum_{i=1}^{NPG} \mathbf{P}^T(X_i, Y_i, Z_i) \mathbf{P}(X_i, Y_i, Z_i) \mathbf{a} = \sum_{i=1}^{NPG} \mathbf{P}^T(X_i, Y_i, Z_i) \dot{r}_i(X_i, Y_i, Z_i) \quad (5.62)$$

un sistema de ecuaciones $\mathbf{A}\mathbf{a} = \mathbf{b}$ donde:

$$\mathbf{A} = \sum_{i=1}^{NPG} \begin{bmatrix} 1 & X_i & Y_i & Z_i & X_i Y_i & X_i Z_i & Y_i Z_i & X_i Y_i Z_i \\ & X_i^2 & X_i Y_i & X_i Z_i & X_i^2 Y_i & X_i^2 Z_i & X_i Y_i Z_i & X_i^2 Y_i Z_i \\ & & Y_i^2 & Y_i Z_i & X_i Y_i^2 & X_i Y_i Z_i & Y_i^2 Z_i & X_i Y_i^2 Z_i \\ & & & Z_i^2 & X_i Y_i Z_i & X_i Z_i^2 & Y_i Z_i^2 & X_i Y_i Z_i^2 \\ & & & & X_i^2 Y_i^2 & X_i^2 Y_i Z_i & X_i Y_i^2 Z_i & X_i^2 Y_i^2 Z_i \\ & & & & & X_i^2 Z_i^2 & X_i Y_i Z_i^2 & X_i^2 Y_i Z_i^2 \\ & & & & & & Y_i^2 Z_i^2 & X_i Y_i^2 Z_i^2 \\ & & & & & & & X_i^2 Y_i^2 Z_i^2 \end{bmatrix} \quad (5.63a)$$

$$\mathbf{b} = \sum_{i=1}^{NPG} \begin{bmatrix} 1 \\ X_i \\ Y_i \\ Z_i \\ X_i Y_i \\ X_i Z_i \\ Y_i Z_i \\ X_i Y_i Z_i \end{bmatrix} \dot{r}_i(X_i, Y_i, Z_i) \quad (5.63b)$$

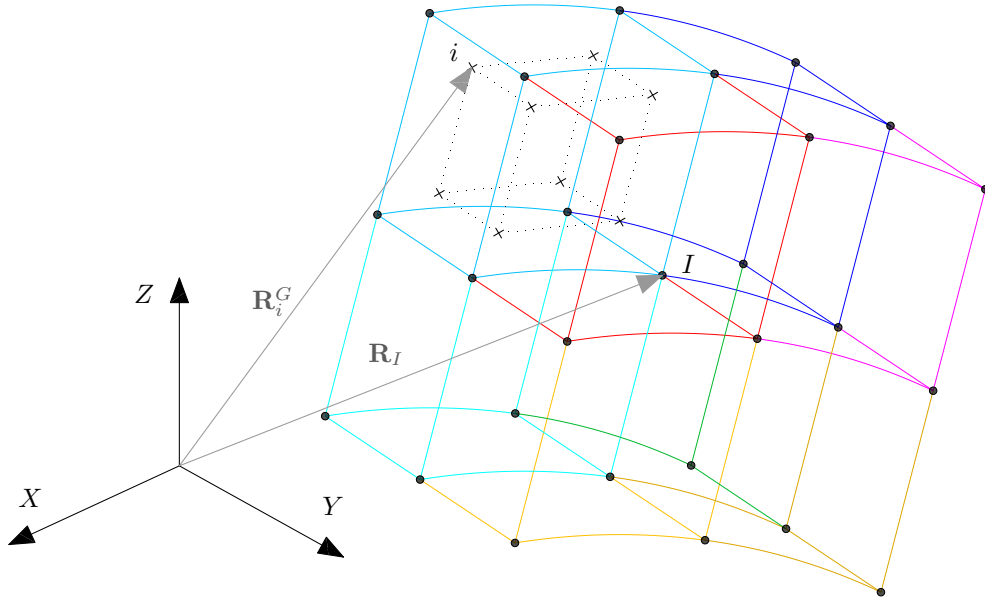


Figura 5.12: Esquema de una parcela elemental tridimensional para la proyección de variables según la técnica superconvergente de Zienkiewicz y Zhu [252].

La resolución del sistema de ecuaciones anteriores para la parcela proporciona los coeficientes a_n del polinomio interpolante. Con estos se puede evaluar la variable proyectada en un nodo cualquiera N :

$$\dot{r}_N^* = \mathbf{P}_N \mathbf{a} = a_1 + a_2 X_N + a_3 Y_N + a_4 Z_N + a_5 X_N Y_N + a_6 X_N Z_N + a_7 Y_N Z_N + a_8 X_N Y_N Z_N \quad (5.64)$$

La implementación numérica de esta técnica presenta a veces problemas de mal condicionamiento de la matriz \mathbf{A} , tal y como pone de manifiesto García-Aznar [75]. En efecto, el elemento $A_{mm} = X_i^2 Y_i^2 Z_i^2$ puede tomar valores muy altos si la posición de la parcela en la malla está alejada del origen global de coordenadas, mientras que $A_{11} = 1$ en todos los casos. Para resolver esto, Zhang y Victory [251] proponen evaluar dichas matrices en coordenadas locales de la parcela x, y y z . Además, estos autores adimensionalizan las coordenadas locales con una medida del tamaño de la parcela, h , y definiendo unas nuevas coordenadas locales $\xi = \frac{x}{h}$, $\eta = \frac{y}{h}$ y $\nu = \frac{z}{h}$ (fig. 5.13). De esta forma, la evaluación de \mathbf{A} y \mathbf{b} se realiza con los vectores de posición de los puntos de Gauss en locales, $\mathbf{S}_i^G = \mathbf{R}_i^G - \mathbf{R}_I = [\xi_i \quad \eta_i \quad \nu_i]$ en lugar de \mathbf{R}_i^G . Tras resolver la ec. (5.62) con esta modificación y obtener los nuevos coeficientes del polinomio, a_n , se evalúa la variable proyectada en el nodo I como:

$$\dot{r}_N^* = \mathbf{P}_N \mathbf{a} = a_1 + a_2 \xi_N + a_3 \eta_N + a_4 \nu_N + a_5 \xi_N \eta_N + a_6 \xi_N \nu_N + a_7 \eta_N \nu_N + a_8 \xi_N \eta_N \nu_N \quad (5.65)$$

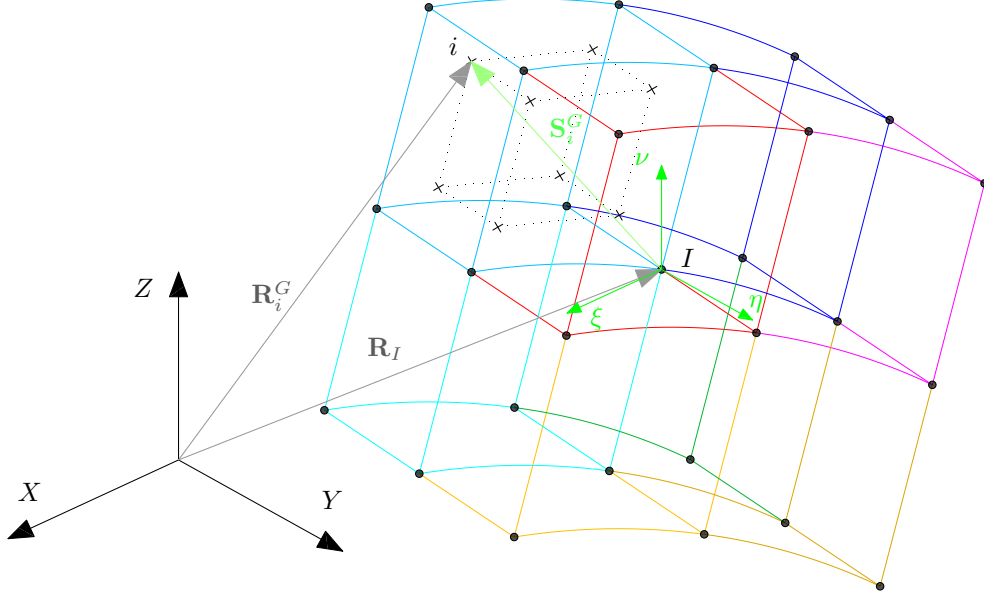


Figura 5.13: Esquema de una parcela elemental tridimensional para la proyección de variables según la modificación de Zhang y Victory [251].

La solución de Zhang y Victory no soluciona el problema del mal condicionamiento en todos los casos, tal y como pone de manifiesto de nuevo García-Aznar [75]. Para solucionarlo, este mismo autor propone una nueva modificación, según la cual los ejes de coordenadas locales asociados a cada parcela deben ser paralelos a la propia parcela. En la fig. 5.14 se representa esta modificación. Se define el vector $\mathbf{E}_1 = \mathbf{R}_J - \mathbf{R}_I$ que une dos nodos contiguos de la parcela en coordenadas globales, y a partir de él se definen dos vectores \mathbf{E}_2 y \mathbf{E}_3 , perpendiculares al anterior, mediante el método de Gram-Schmidt y se normalizan: \mathbf{e}_1 , \mathbf{e}_2 y \mathbf{e}_3 . Estos 3 vectores son la base ortonormal que forman el nuevo sistema de coordenadas locales ζ , χ y ψ . Con estos tres vectores se define la matriz $\mathbf{L} = [\mathbf{e}_1^T \quad \mathbf{e}_2^T \quad \mathbf{e}_3^T]$, que permite pasar del sistema de coordenadas locales sin girar (ξ , η y ν) al nuevo sistema de coordenadas locales girado (ζ , χ y ψ):

$$\mathbf{S}_i^G = \mathbf{R}_i^G - \mathbf{R}_I \quad (5.66a)$$

$$\mathbf{s}_i^G = \mathbf{L} \mathbf{S}_i^G \quad (5.66b)$$

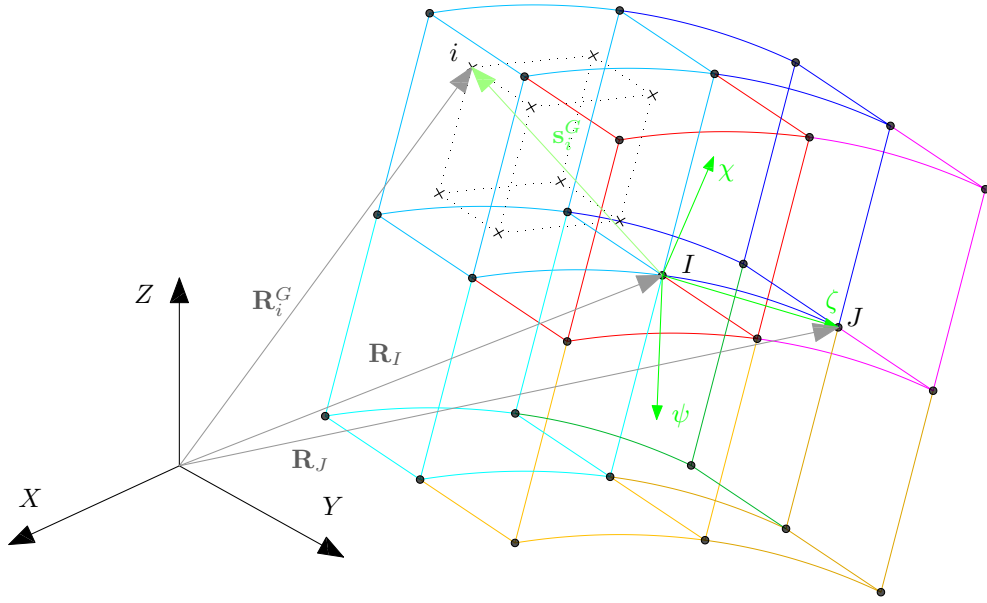


Figura 5.14: Esquema de una parcela elemental tridimensional para la proyección de variables según la modificación de García-Aznar [75].

y por lo tanto:

$$\dot{r}_N^* = \mathbf{P}_N \mathbf{a} = a_1 + a_2 \zeta_N + a_3 \chi_N + a_4 \psi_N + a_5 \zeta_N \chi_N + a_6 \zeta_N \psi_N + a_7 \chi_N \psi_N + a_8 \zeta_N \chi_N \psi_N \quad (5.67)$$

Una vez que se pueden obtener las coordenadas locales de todos los puntos de Gauss i asociados a la parcela del nodo I , \mathbf{s}_i^G , a partir de sus coordenadas globales, \mathbf{R}_i^G , es fácil resolver el sistema (5.62) bien condicionado en coordenadas locales y obtener los coeficientes \mathbf{a} . Con estos coeficientes ya se puede proyectar \dot{r} en el nodo deseado. Para facilitar el cálculo conviene elegir como nodo I que define la parcela el mismo nodo en el que se quiere proyectar la variable \dot{r} , N . Es decir, se particulariza $I \equiv N$, por lo que:

$$\begin{bmatrix} \zeta_N & \chi_N & \psi_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \Rightarrow \mathbf{P}_N = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (5.68)$$

y solo es necesario resolver parcialmente el sistema de ecuaciones (5.62), para calcular el coeficiente a_1 . Con él se obtiene la variable proyectada al nodo N ó I como:

$$\dot{r}_N^* = \mathbf{P}_N \mathbf{a} = a_1 \quad (5.69)$$

5.6. Modelo de elementos finitos de un fémur proximal humano.

5.6.1. Definición de la malla geométrica

Es necesario disponer de una malla de elementos finitos del órgano que se quiere estudiar, en este caso un fémur humano. Para los modelos presentados en este capítulo se ha escogido un modelo 3D ya existente [75], obtenido a partir de imágenes tomográficas y su posterior tratamiento según el proceso descrito a continuación:

1. Se realizan una serie de tomografías (TAC) de la pierna de un individuo sano. En total se obtiene 35 secciones transversales del fémur completo.
2. Mediante un programa informático especializado (*I_DEAS*®) se generan dos superficies tridimensional cerradas que envuelven estas secciones, tanto por el periosteo como por el endosteo, creando de esta manera un modelo geométrico del fémur.
3. Por último, el programa informático genera automáticamente elementos tridimensionales que se adaptan a la superficie externa. Es posible controlar el tipo y/o tamaño de dichos elementos a partir de parámetros que se introducen en el propio programa informático, así como la zona del fémur que se desea mallar. En el caso de este capítulo se ha eliminado el extremo distal del fémur.

De esta manera se genera una malla del fémur de 7266 nodos y 6453 elementos (fig. 5.15), de los cuales 147 corresponden a tetraedros lineales (elemento C3D4 en *Abaqus FEA*®, 1 punto de integración), 684 a prismas lineales (C3D6, 2 p.i.) y 5622 a hexaedros lineales (C3D8, 8 p.i.), fig. 5.16.

Una vez que se tiene la malla es el momento de definir las condiciones de carga y desplazamientos que se van a aplicar a lo largo de la simulación, las cuales producirán los estímulos mecánicos necesarios para hacer evolucionar la densidad desde el valor homogéneo inicial hasta la distribución en el equilibrio.

Sin embargo es importante definir en qué zonas del fémur se va a realizar la remodelación. Puesto que la actividad celular se extiende por todo el hueso, la adaptación de las propiedades mecánicas y la estructura del tejido óseo es posible que se produzca en cualquier punto del hueso. Por tanto, la remodelación ósea debería permitirse en todos los elementos de la malla. Sin embargo, si se observa en detalle la malla utilizada en la zona proximal (fig. 5.17) pueden

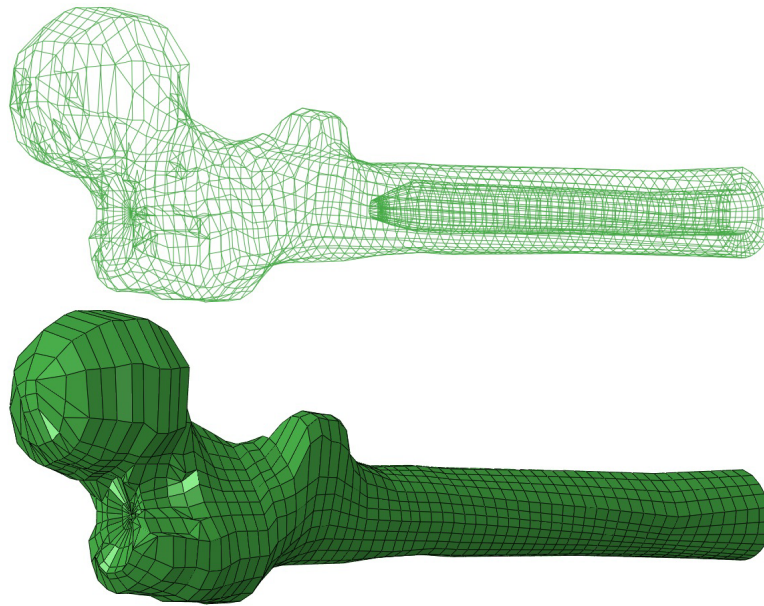


Figura 5.15: Malla del modelo de elementos finitos del fémur. Puede apreciarse la existencia del canal medular en la diáfisis.

apreciarse irregularidades geométricas que impiden un correcto cálculo del desplazamiento nodal:

- Debido a la automatización del proceso de generación de la malla, existen elementos contiguos que el software no detecta como tal, produciéndose irregularidades en la zona de contacto, picos o incluso zonas de solapamiento elemental.
- Algunos nodos presentan una alta conectividad (llegando incluso a la concurrencia de hasta 96 elementos en un mismo nodo), lo que se traduce en una gran complejidad a la hora de proyectar las variables desde los puntos de Gauss a los nodos.
- En algunos nodos, los elementos que concurren a él presentan grandes discontinuidades en cuanto a la orientación de sus caras, por lo que el cálculo de las normales a los nodos como promedio de las normales de los elementos que concurren a dicho nodo puede producir errores.

Debido a la complejidad de la malla existente en la zona proximal del fémur, se ha decidido limitar la remodelación ósea externa únicamente a la diáfisis, tanto en el periosteo como en el endosteo (fig. 5.18), permitiendo la remodelación ósea interna en toda la malla.

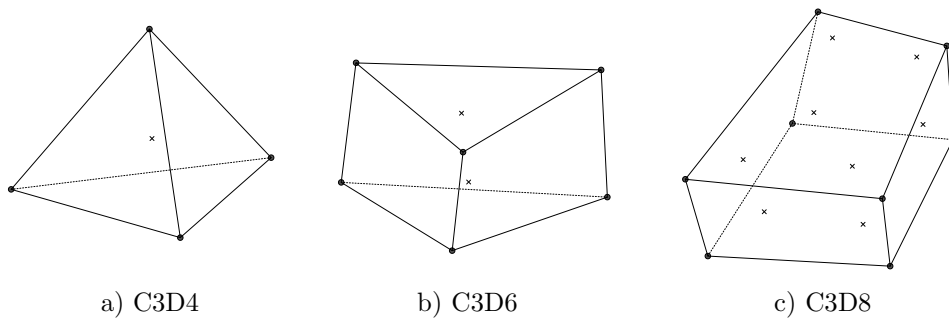


Figura 5.16: Esquema de los elementos utilizados en este capítulo.

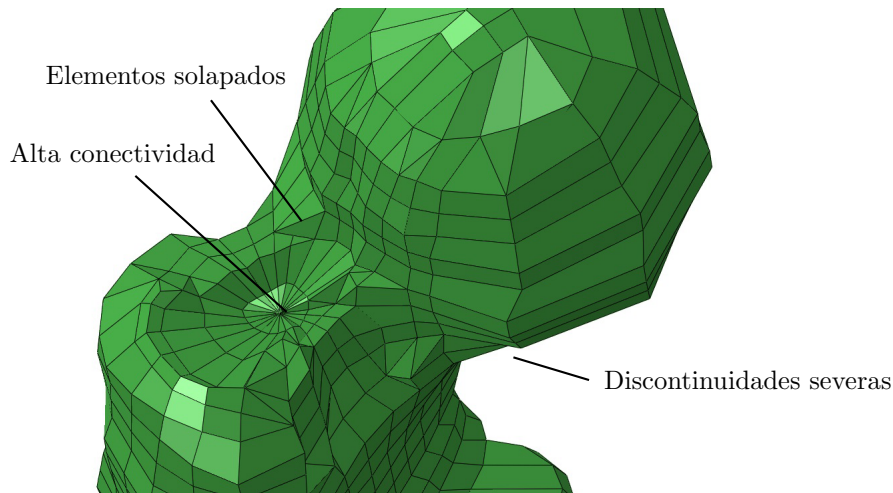


Figura 5.17: Detalle de la malla del modelo de elementos finitos del fémur en el extremo proximal.

5.6.2. Aplicación de las cargas

En el presente capítulo se intenta modelar el proceso de remodelación ósea (interna y externa) de un fémur humano desde un punto de vista fenomenológico para intentar obtener la distribución de densidad real de dicho hueso. Para ello, es necesario someter al hueso a un estado tensional igual al real, y validar si la formulación matemática desarrollada es capaz de modelar fenomenológicamente los procesos biológicos que ocurren. Si, por el contrario, el estado de cargas no es idéntico al real, no es posible afirmar que dicha comparación sea válida. Por tanto parece lógico pensar que resulta imprescindible conocer la totalidad de las cargas a las que se somete el fémur a lo largo del día: multitud de ligamentos, huesos y músculos concurren al fémur y lo someten a cargas dinámicas variables con el tiempo y la

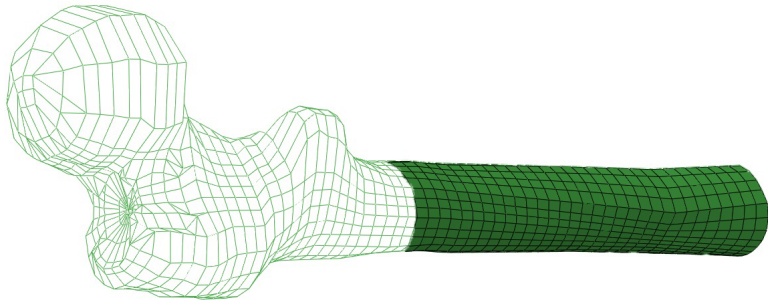


Figura 5.18: Elementos del endosteo en los que se permite la remodelación ósea externa. La remodelación ósea interna se permite en todos los elementos de la malla.

actividad. Sin embargo, realizar una simulación teniendo en cuenta todas estas consideraciones resulta inviable, por lo que normalmente se emplea un estado de cargas que produzca unas tensiones lo más parecidas a las reales. En ocasiones se emplea incluso los casos de carga más desfavorables que puedan producirse en una actividad física normal con el fin de estar en el lado de la seguridad.

Para este modelo se han utilizado los casos de carga definidos por García-Aznar [75], correspondiente al momento de apoyo sobre una pierna cuando se camina, basados a su vez de otros trabajos previos [11,83,228]. El primer caso de carga se corresponde con el momento de apoyo del pie, mientras que los otros dos representan el movimiento de abducción y adducción respectivamente [30]. Estos tres casos de carga distintos se aplican en días sucesivos (caso general) o en el mismo día (caso de acomodación celular), tal y como se explicó en secciones anteriores. Los tres casos de carga son los que aparecen en la tabla 5.2, aplicados en los puntos marcados en rojo en la fig. 5.19.

	Estado Cargas A				Estado Cargas B			
	Tipo	$F_x(N)$	$F_y(N)$	$F_z(N)$	Tipo	$F_x(N)$	$F_y(N)$	$F_z(N)$
Caso Cargas 1	1A	-49.54	-38.02	-135.80	B	37.52	15.46	66.62
Caso Cargas 2	2A	-24.08	40.16	-61.08	B	1.505	-7.98	38.14
Caso Cargas 3	3A	-77.30	-41.62	-54.22	B	28.98	13.78	41.00

Tabla 5.2: Componentes de los tres casos de carga contemplados en el modelo de la extremidad proximal del fémur.

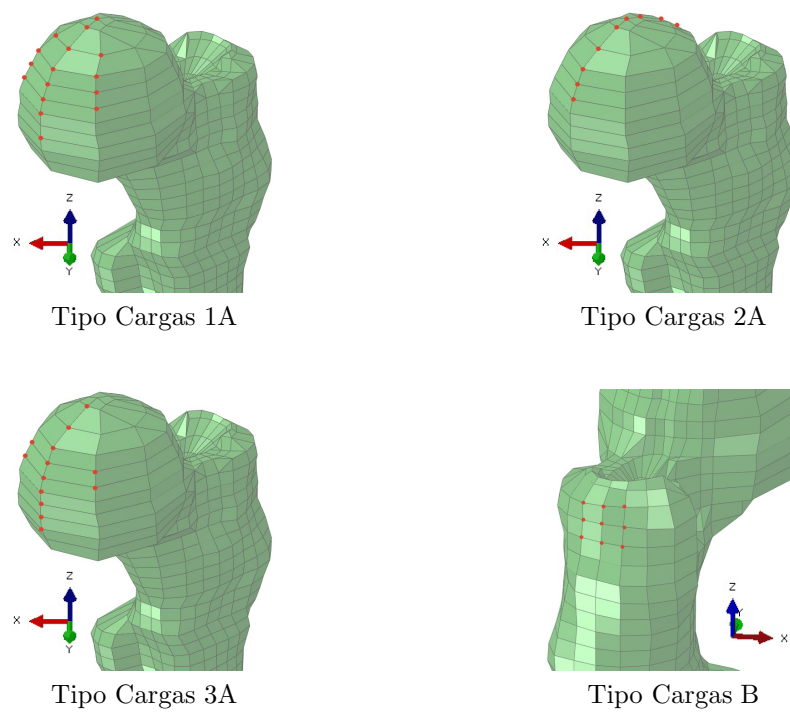


Figura 5.19: Puntos de aplicación de los tres casos de carga.

5.6.3. Condiciones de contorno

Por último queda por definir las condiciones de contorno del modelo. En este caso se desea conocer principalmente la distribución de densidades cerca del extremo proximal del fémur, pues es donde se obtienen los resultados más interesantes, ya que en la zona de la diáfisis la distribución es mucho más homogénea. Es por ello por lo que se ha decidido colocar las condiciones de contorno en el extremo distal de la malla, concretamente en los 4 puntos señalados en la fig. 5.20, en los que se han impedido los desplazamientos y se han permitido los giros.

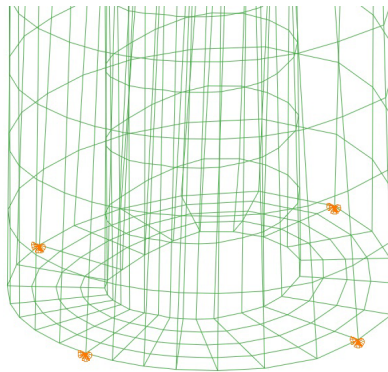


Figura 5.20: Definición de las condiciones de contorno.

5.7. Simulaciones y resultados

En esta sección se detallan los resultados obtenidos al aplicar un modelo de remodelación ósea interna y externa (ROIE) al fémur humano descrito anteriormente. Se comentan las limitaciones que tiene dicho modelo y que justifican la proposición de uno nuevo, que se explica en el capítulo siguiente.

En primer lugar se realizan una serie de simulaciones con el fin de estimar las propiedades mecánicas del fémur. Para ello se parte de una densidad ósea uniforme y muy baja, 0.5 g/cm^3 , en todo el modelo de la extremidad proximal y se aplican las cargas descritas anteriormente. La densidad ósea varía con el tiempo, aumentando en las zonas más cargadas y disminuyendo en las zonas en desuso, hasta alcanzar un equilibrio de remodelación en el que deja de variar la densidad ósea. El resultado es una distribución de densidad (y consecuentemente de rigidez) que mantiene una razonable similitud con la real. Este tipo de simulaciones han sido ampliamente usadas en la literatura para obtener distribuciones de densidad aproximadas en

huesos [6, 51, 105]. Posteriormente, partiendo del equilibrio de ROI, se incorpora el modelo de ROE y se aplican más días de carga para comprobar si se alcanza un equilibrio en el modelo ROIE, en el que se mantenga invariable la geometría del fémur y en particular las superficies del endosteo y periosteo.

Modelo de remodelación interna-externa que implementa el modelo de Stanford (IROIE)

En este caso se han simulado 100 días de carga en el fémur para estimar las propiedades mecánicas con el modelo de ROI isótropo de Stanford y a continuación otros 500 días con el modelo ROIE, partiendo de la distribución de densidades obtenida en la simulación anterior (100 ROI + 500 ROIE). Los parámetros del modelo isótropo de Stanford usado en ambas simulaciones son los que aparecen en la tabla 5.3.

Parámetro		Valor
$\rho_{max}(\frac{g}{cm^3})$	Densidad máxima permitida	2.22
$\rho_{min}(\frac{g}{cm^3})$	Densidad mínima permitida	0.05
$\rho_i(\frac{g}{cm^3})$	Densidad uniforme de partida	0.5 ^a
m	Exponente de la ecuación del estímulo	4 ^b
n	Número de ciclos diarios de la actividad	10000 ^a
$\Psi_t^*(\frac{MPa}{día})$	Estímulo de equilibrio	50 ^c
c_1	Pendiente de la curva e/\dot{r} - Zona de reabsorción	0.02 ^a
c_2	Pendiente de la curva e/\dot{r} - Zona muerta hasta Ψ_t^*	0.0 ^a
c_3	Pendiente de la curva e/\dot{r} - Zona muerta tras Ψ_t^*	0.0 ^a
c_4	Pendiente de la curva e/\dot{r} - Zona de formación	0.02 ^a
$w(\frac{MPa}{día})$	Semiancho de la zona muerta	12.5 ^{a,d}
β	Parámetro de control ROI-ROE	0.0001

Tabla 5.3: Valores asignados a los distintos parámetros del modelo fenomenológico de remodelación ósea interna y externa isótropo. ^a García-Aznar [75], ^b Whalen y Carter [237], ^c Beaupré y cols. [6], ^d Doblaré y García-Aznar [51].

En la fig. 5.21 se representa la evolución temporal de la densidad ósea en la extremidad proximal del fémur. Se puede apreciar cómo la solución converge hacia una distribución más o menos estable de la densidad. La distribución de densidad en la cabeza del fémur obtenida en el día 300 se compara en la fig. 5.22 con una radiografía real de la zona. En ambas se

observa una densidad baja en el cuello, una capa de cortical gruesa en la metáfisis y un hueso trabecular denso en el interior de la cabeza. Se puede decir entonces que este modelo simula con razonable aproximación lo que ocurre en la realidad. Sin embargo, si se simulan más días de carga comienza a apreciarse una reabsorción excesiva en algunos puntos del fémur. Este resultado, que concuerda con los obtenidos por Garijo y cols. [78], se analizará con más detenimiento en la sección 5.7.1. No se puede hablar, por tanto, de que el modelo converja completamente.

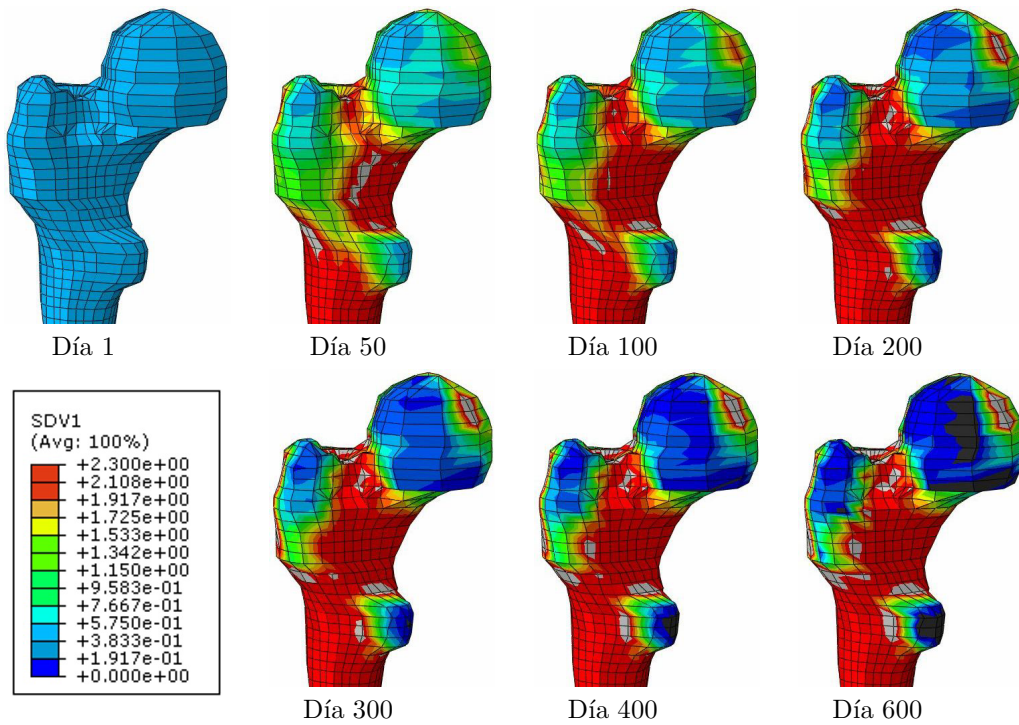


Figura 5.21: Evolución de la densidad ósea en la simulación IROIE.

En cuanto a la remodelación ósea externa, puede observarse en la fig. 5.23 la evolución de una sección central de la diáfisis del fémur. Si se observa en detalle, se aprecia que el aumento de sección es constante a lo largo de la simulación de 500 días: existe formación tanto en el endosteó como en el periosteó. En el periosteó el crecimiento ocurre a mayor velocidad, dado que el estímulo mecánico es especialmente elevado en esa zona por las cargas de flexión, pero en ninguno de los casos se observa que la velocidad de formación tienda a disminuir con el tiempo. Por tanto, se puede afirmar que el modelo propuesto de remodelación ósea externa combinado con el modelo isótropo de Stanford no es convergente.

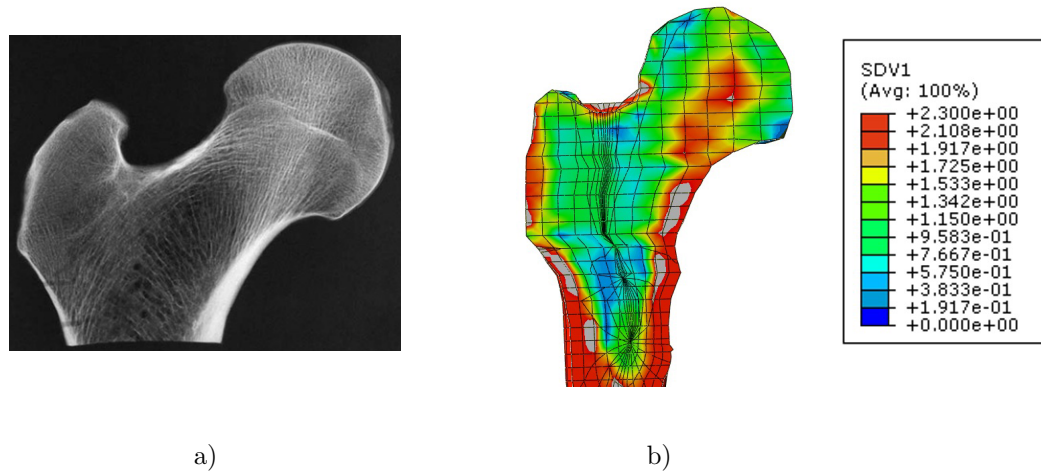


Figura 5.22: a) Distribución de densidades obtenida de una radiografía (tomada de Skedros y Baucom [214]). b) Distribución de densidades en el extremo proximal del fémur para el modelo de remodelación ósea interna en el día 300 de simulación.

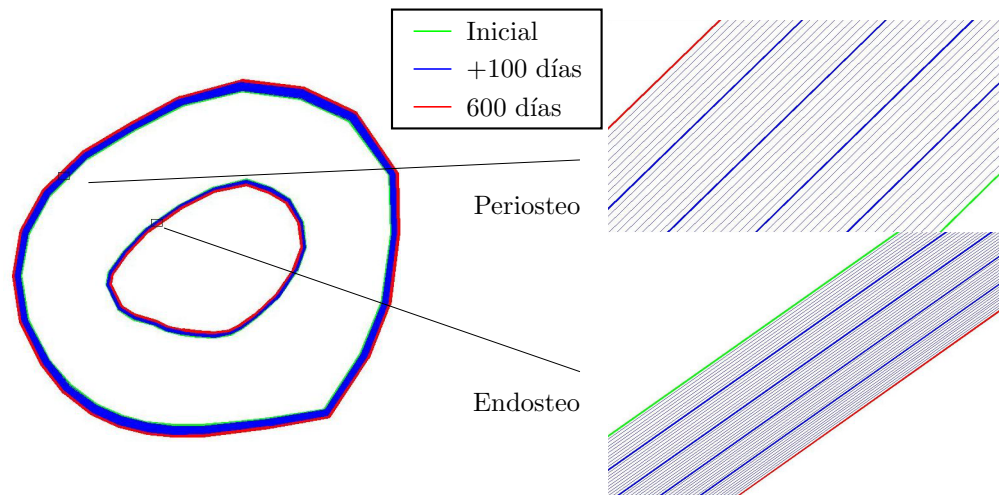


Figura 5.23: Evolución del contorno de una sección transversal de la diáfisis del fémur en la simulación IROIE desde la posición inicial (verde) hasta la posición a los 600 días simulados (rojo). La posición inicial coincide con la del día 100 de simulación, pues hasta entonces no hay ROE.

Modelo de remodelación interna externa isótropo incluyendo acomodación celular (IROIEAC)

A continuación se ha simulado el proceso de remodelación ósea interna y externa incluyendo el efecto de la acomodación celular. Para ello se repitió la simulación del caso anterior: se simularon 100 días de ROI sin acomodación celular, tan solo para estimar las propiedades mecánicas del fémur, seguidos de 500 días con el modelo de ROIE, pero ahora incorporando la acomodación celular al estímulo de equilibrio. Los parámetros de esta simulación son los mismos que en la simulación anterior (tabla 5.3), a excepción del número de ciclos a aplicar en cada caso de carga. En este caso, tal y como se comentó anteriormente, es necesario aplicar todos los casos de carga que se contemplan en cada día de simulación. Si antes se tenía que $n = 10000$ para cada caso de carga y se repetían varios días el caso de carga más frecuente, ahora se tiene que $n_1 = 6000$, $n_2 = 2000$ y $n_3 = 2000$ [75], aplicados diaria y secuencialmente. Por su parte, se ha tomado un valor del factor de la velocidad de la acomodación celular (ec. (5.17)) $\lambda = 0.5$.

En la fig. 5.24 se observa la evolución de la densidad ósea en el fémur al considerar el efecto de la acomodación celular en el modelo. Se puede comprobar que la distribución obtenida sigue siendo muy similar a la real de la radiografía (fig. 5.22). Sin embargo, en este caso, al incluir la acomodación celular, sí se consigue alcanzar un equilibrio de remodelación y convergen tanto la densidad como las propiedades mecánicas del hueso, como se verá en la sección 5.7.1.

La evolución de la sección transversal de la diáfisis puede verse en la fig. 5.25. Los resultados muestran que al finalizar los 600 días de simulación, el periosteo y el endosteo aún se están desplazando, formando tejido y aumentando la sección. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurría en el modelo sin acomodación celular (fig. 5.23), cada día que pasa se produce una disminución paulatina del desplazamiento de la superficie, tanto en el periosteo como en el endosteo. Es decir, este modelo sí converge lo que, a priori, parece un buen resultado, que solventa la principal limitación del modelo anterior. No obstante, dicho resultado en realidad es engañoso pues hay que tener en cuenta que el periosteo y el endosteo no deberían desplazarse en ningún caso, pues se trata de una malla de elementos finitos obtenida de un fémur de dimensiones reales y el modelo de ROE debería estar en equilibrio y no producir cambios en la geometría del fémur.

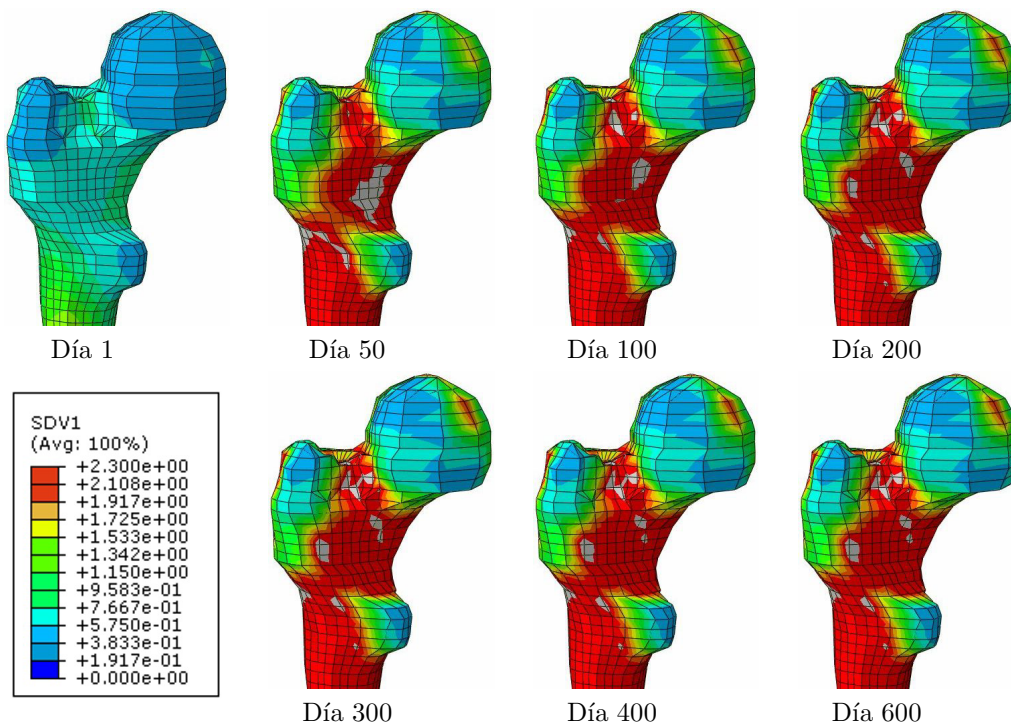


Figura 5.24: Evolución de la densidad ósea en la simulación IROIEAC.

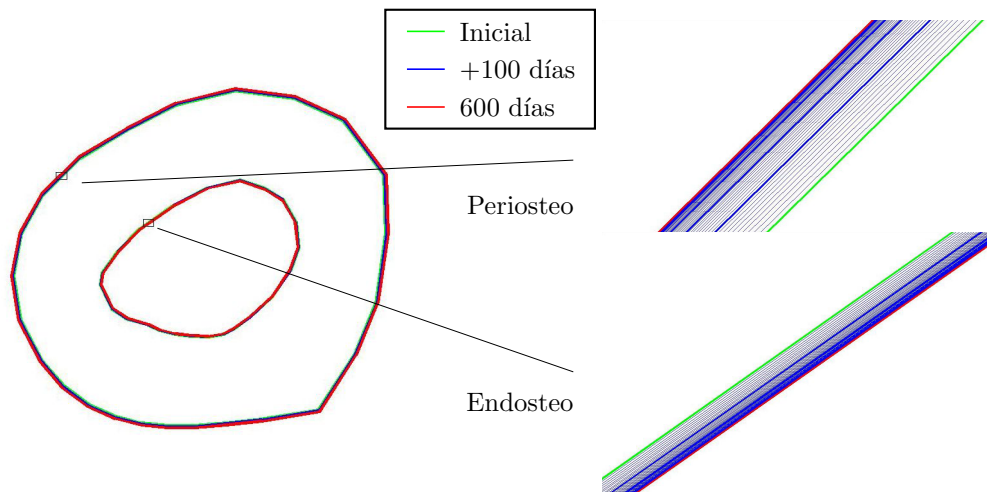


Figura 5.25: Evolución del contorno de la sección transversal de la diáfisis del fémur en la simulación IROIEAC desde la posición inicial (verde) hasta la posición a los 600 días simulados (rojo).

Modelo de remodelación interna externa anisótropo basado en la Mecánica de Daño (AROIE)

Por último se ha simulado el proceso de ROIE usando el modelo anisótropo basado en la mecánica de daño de Doblaré y García-Aznar [51, 75] para la remodelación interna. De nuevo se simularon 100 días de ROI partiendo de una densidad uniforme de 0.5 g/cm^3 para estimar las propiedades mecánicas, y en este caso la anisotropía del hueso del fémur. Y otros 500 días con el modelo de ROIE, partiendo de la distribución de densidad y anisotropía obtenidos tras los primeros 100 días. Los parámetros de esta simulación son iguales a los del modelo isótropo de Stanford (tabla 5.3). Solo falta por definir el grado de anisotropía, que se ha tomado $\omega = 0.1$ [75].

En la fig. 5.26 se observa la evolución de la densidad ósea para este caso. La distribución de densidades obtenida, tal y como puede comprobarse al comparar la distribución a los 300 días de remodelación con la fig. 5.22, puede parecer en un principio que converge hacia una distribución parecida a la real. Sin embargo, al igual que ocurría en el modelo isótropo sin acomodación celular, esta convergencia no se produce (sección 5.7.1).

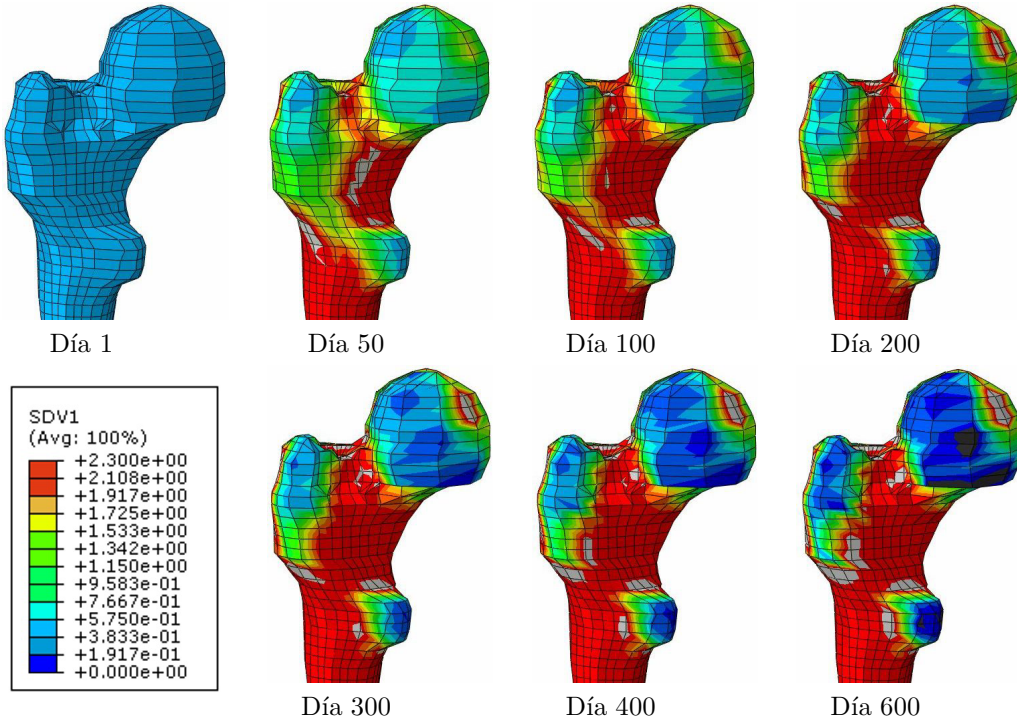


Figura 5.26: Evolución de la densidad ósea en la simulación AROIE.

La evolución de la sección transversal de la diáfisis puede verse en la fig. 5.27. Al no considerar la acomodación celular, tampoco se ha conseguido la convergencia de la ROE y dicha sección crece a un ritmo constante.

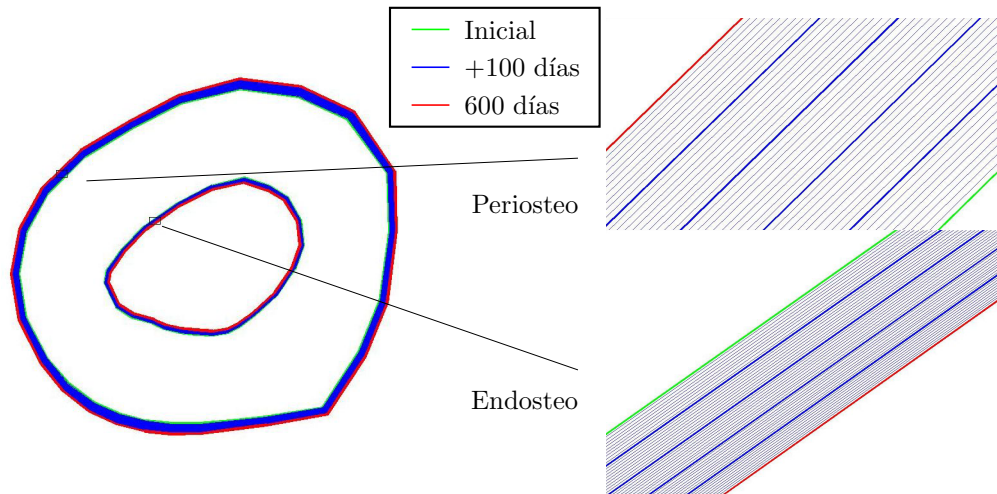


Figura 5.27: a) Evolución del contorno de la sección transversal de la diáfisis del fémur en la simulación AROIE desde la posición inicial (verde) hasta la posición a los 600 días simulados (rojo).

5.7.1. Propiedades mecánicas

Por último se ha realizado un estudio de la evolución de las propiedades mecánicas en el fémur. Concretamente del módulo elástico, en 6 puntos situados en la extremidad proximal del fémur, que pueden verse en la fig. 5.28. En las figs. 5.29, 5.30, 5.31, 5.32, 5.33 y 5.34 se puede ver cómo evoluciona el módulo de elasticidad en cada uno de los puntos elegidos utilizando los distintos modelos propuestos en este capítulo. En el caso del modelo anisótropo se representan los tres módulos de elasticidad en ejes principales de ortotropía.

Para los casos sin acomodación celular, se observa que, a excepción del punto C, la rigidez, después de un aumento significativo, disminuye considerablemente hasta valores muy bajos en todos los puntos elegidos. Este hecho concuerda con los resultados de Garijo y cols. [78] obtenidos en una simulación del proceso de remodelación ósea utilizando el modelo isótropo de Stanford. En esa simulación, a una fase de equilibrio (300 días), le sucedía una disminución progresiva y constante de la densidad del fémur (1000 y 3000 días, fig. 5.35). A pesar de que en distintos trabajos se ha tratado de solucionar este problema mediante

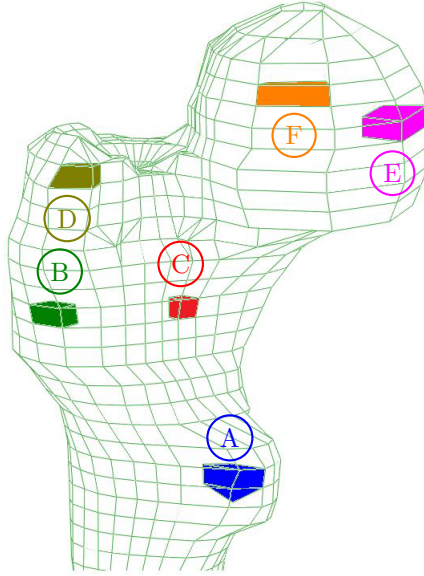


Figura 5.28: Puntos del fémur elegidos para la comparación del módulo de elasticidad.

diversas técnicas¹, lo cierto es que el problema de la convergencia persiste. Sólo en el caso de implementar la teoría de la acomodación celular se consigue paliar esta dificultad de los modelos, como han comprobado también Garijo y cols. [78].

5.8. Conclusiones

Se han realizado diferentes simulaciones del proceso de remodelación ósea interna y externa utilizando 3 modelos distintos: isótropo de Stanford, isótropo de Stanford con acomodación celular y anisótropo basado en la mecánica del daño. Los modelos fenomenológicos de remodelación ósea interna propuestos son una herramienta válida para obtener una primera aproximación de la distribución de densidades en el tejido óseo. Sin embargo, si el objetivo es simular procesos más complejos de mayor duración, como podría ser el caso de la remodelación ósea de un callo de fractura, estos modelos no son apropiados debido a que no se alcanza un equilibrio de remodelación, es decir una convergencia de la densidad y las propiedades mecánicas, tal y como pone de manifiesto Garijo y cols. [78]. Para corregir este problema es necesario incluir el efecto de la acomodación celular.

En cuanto a la ROE, se ha comprobado que también es necesario incluir el efecto de

¹La extrapolación de la solución en los puntos de Gauss a los nodos [110], la teoría de Cosserat [143], el gradiente de la elasticidad [82] o la difusión de la densidad aparente [59], entre otras.

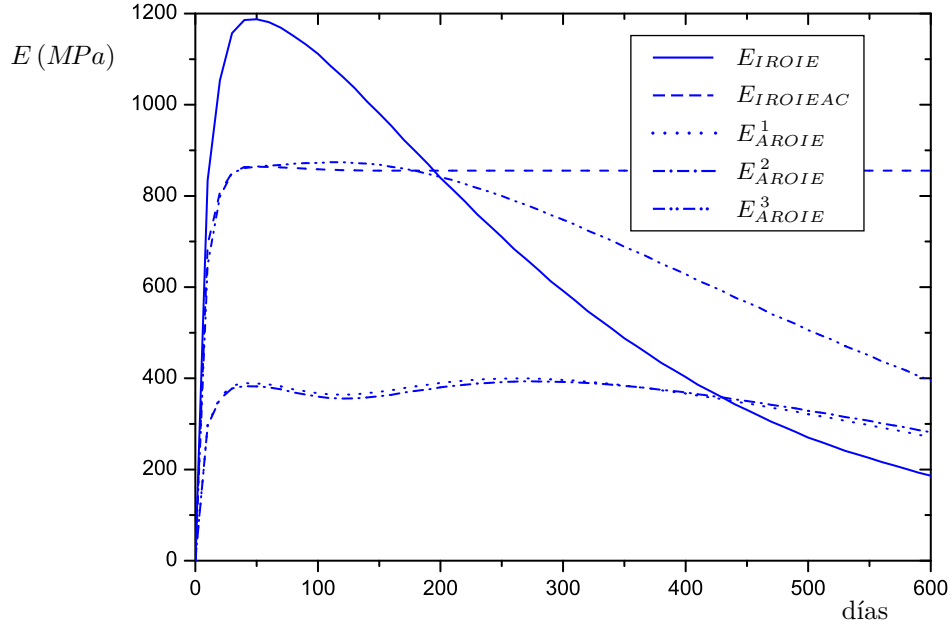


Figura 5.29: Evolución del módulo de elasticidad del punto A para los distintos modelos.

la acomodación celular para conseguir la convergencia de las dimensiones del fémur. Los modelos sin acomodación celular estiman un crecimiento constante de la sección de la diáfisis, con formación neta tanto en el periosteo como en el endosteo, a diferencia del modelo isótropo con acomodación celular en el que se ha conseguido que ese crecimiento no sea constante sino que vaya disminuyendo progresivamente hasta alcanzar un equilibrio de ROE. Aún así, el modelo IROIEAC no es del todo satisfactorio, ya que hay que tener en cuenta que las superficies exteriores de la malla no deberían desplazarse en ningún caso, puesto que la malla tiene las dimensiones de un fémur real. Si bien es cierto que se podría conseguir que el modelo no sufra cambios en la geometría con un reajuste de los parámetros, también lo es el hecho de que el modelo presenta otras limitaciones que hacen recomendable una revisión del mismo. En este sentido, Carpenter y Carter [26] argumentan que en el modelo fenomenológico de ROE es necesario considerar la carga superficial que los músculos y tendones ejercen sobre la superficie del periosteo como una variable más del modelo.

Por todas estas consideraciones, parece conveniente revisar los modelos propuestos hasta ahora. En el capítulo 6 se propone un nuevo modelo de ROIE en el que la ROI se modela con un modelo mecanobiológico y la ROE mediante un modelo fenomenológico que tiene en cuenta la carga superficial sobre el periosteo.

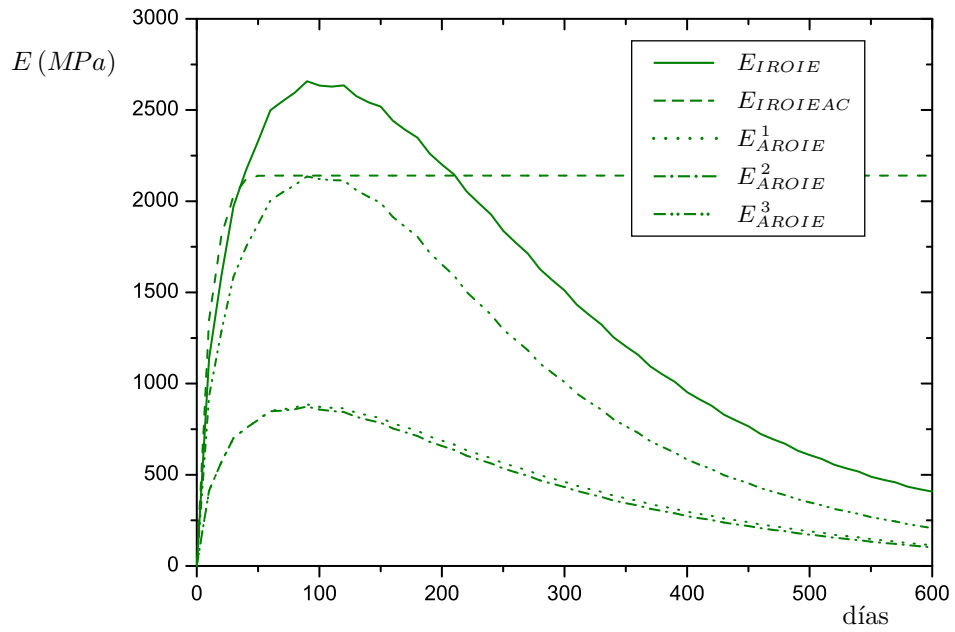


Figura 5.30: Evolución del módulo de elasticidad del punto B para los distintos modelos.

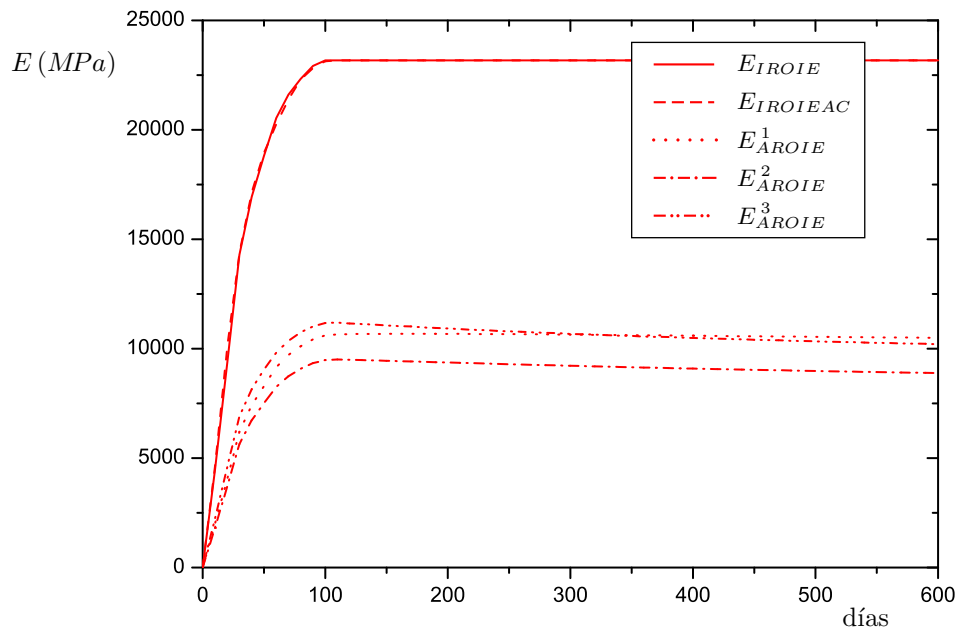


Figura 5.31: Evolución del módulo de elasticidad del punto C para los distintos modelos.

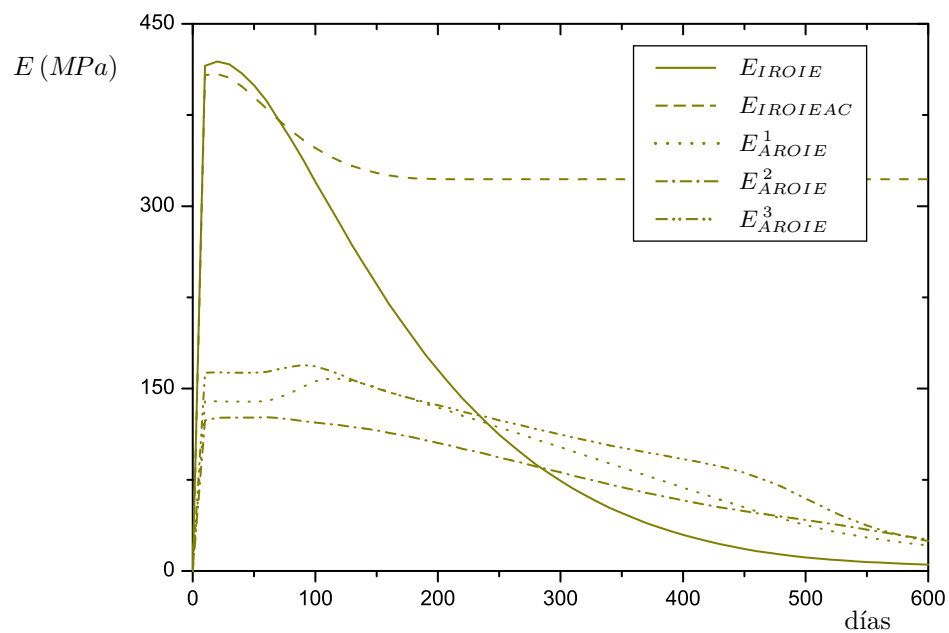


Figura 5.32: Evolución del módulo de elasticidad del punto D para los distintos modelos.

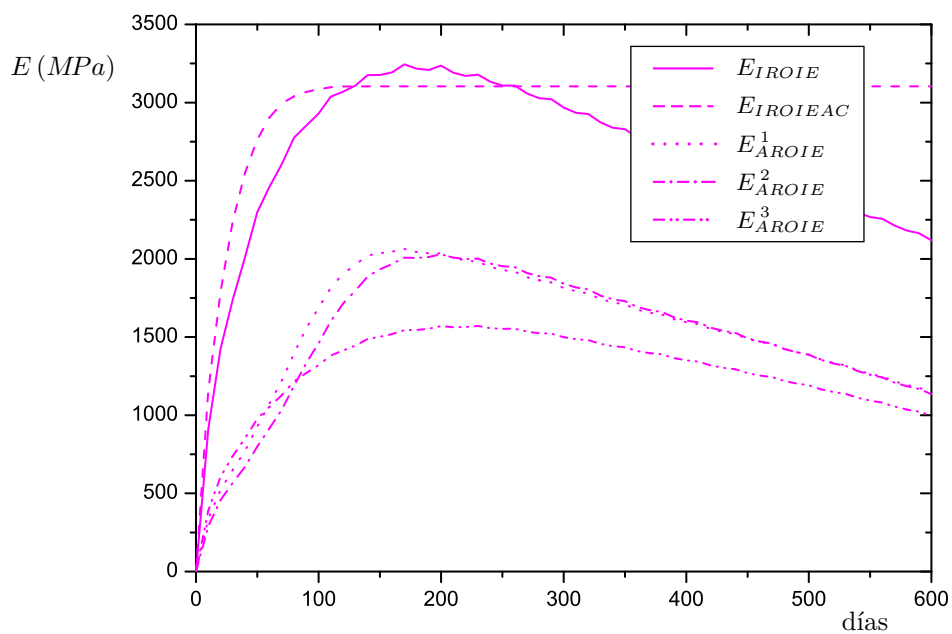


Figura 5.33: Evolución del módulo de elasticidad del punto E para los distintos modelos.

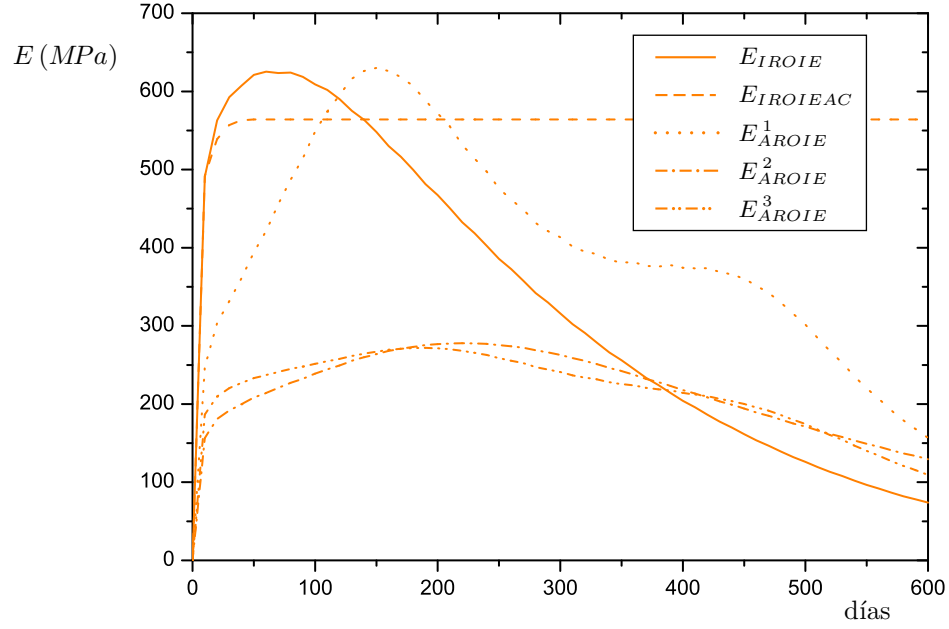


Figura 5.34: Evolución del módulo de elasticidad del punto F para los distintos modelos.

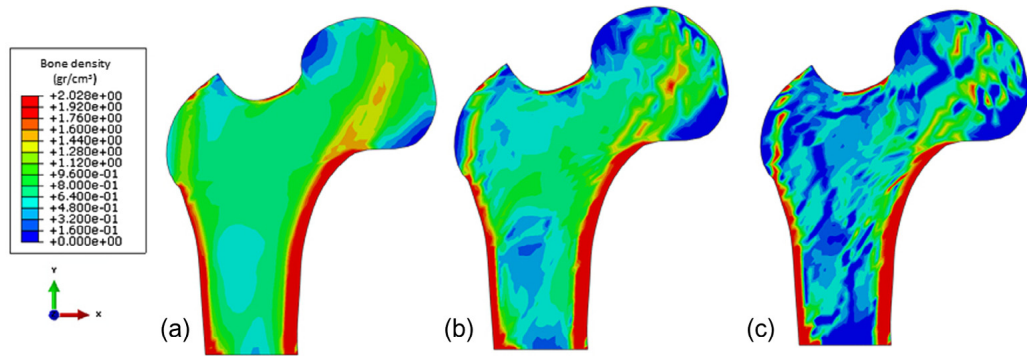


Figura 5.35: Resultados de una simulación con el modelo isótropo de Stanford en 2D para la distribución de la densidad después de a) 300, b) 1000 y c) 3000 días. Tomado de Garijo y cols. [78].

Capítulo 6

Modelo de remodelación ósea propuesto

6.1. Introducción

En el capítulo 5 se han visto distintos modelos fenomenológicos de remodelación ósea interna y externa, tanto isótropos como anisótropos. En general, estos modelos se limitan a relacionar mediante ecuaciones dos magnitudes: estímulo mecánico y respuesta remodelatoria, sin pretender explicar qué ocurre a nivel celular. Esta simplicidad en la formulación del modelo puede hacer que su uso en aplicaciones más complejas dé lugar a resultados sin sentido físico, tal y como se vio en el capítulo 5.

Para tratar de solucionar esto se han propuesto en la literatura modelos mecanobiológicos en los que se incluye el modelado de la actividad celular de forma más o menos detallada para explicar esa relación entre el estímulo mecánico y la respuesta remodelatoria. Estos modelos se abordan en el presente capítulo. En primer lugar, al igual que en el capítulo 5, se hará una breve revisión histórica de algunos de los modelos mecanobiológicos más importantes, para, a continuación, formular el modelo mecanobiológico de remodelación ósea interna utilizado en esta tesis. Más tarde, y de acuerdo con las conclusiones a las que se llegó en la sección 5.8, se modelará la remodelación ósea externa incluyendo el estímulo mecánico superficial como una variable de estado del modelo. Finalmente se realizarán algunas simulaciones numéricas para probar la validez del modelo combinado ROIE propuesto.

6.2. Revisión histórica

6.2.1. Modelo de BMUs de Hernandez

Aunque no es el primer modelo mecanobiológico que se desarrolla, ya que anteriormente Huiskes y cols. [104] comenzaron a modelar la actividad celular como responsable de la remodelación, sí que es el primero que considera la existencia de BMUs en su modelo considerando la secuencia ARF (activación, reabsorción, formación) del proceso remodelatorio. Partiendo del modelo isótropo de Stanford, Hernandez [94] propone cambiar la expresión que evalúa el incremento de densidad, ec. (5.13), por otra expresión que manifiesta el papel de las BMUs en la remodelación. Así, en la fase de reabsorción, los osteoclastos de la BMU reabsorben una cierta cantidad de volumen de tejido mineralizado, pasando dicho tejido a ser un hueco (cavidad de reabsorción), mientras que en la fase de formación los osteoblastos depositan osteoide, que rellena ese hueco y se irá mineralizando con el tiempo. Es precisamente esta secuencia de conversión de volúmenes (volumen de tejido mineralizado \rightarrow volumen de hueco \rightarrow volumen de osteoide) la que produce el cambio global de la densidad aparente.

Hernandez modela la forma geométrica de la cavidad de reabsorción y del volumen de osteoide depositado en función del tipo de tejido en el que se produce. En el caso del tejido trabecular, la reabsorción y posterior deposición de osteoide tiene lugar en las superficies de las trabéculas, mientras que en el caso del tejido cortical dicho proceso ocurre en el interior de la matriz ósea. Por tanto, el primero tendría forma de semicilindro elíptico con una sección de semiejes d_e y d_{BMU} (hemiosteona [178]), mientras que en el caso del cortical sería un cilindro circular hueco de diámetro exterior d_o e interior d_h (osteona), tal y como se puede observar en la fig. 6.1. De este modo el área de cada sección es:

$$A_{\text{trab}} = \frac{\pi}{4} d_e d_{BMU} \quad (6.1a)$$

$$A_{\text{cort}} = \frac{\pi}{4} (d_o^2 - d_h^2) \quad (6.1b)$$

En este modelo la velocidad de remodelación es una función dependiente directamente de la cantidad de BMUs activas en cada momento, y dicho número es dependiente, a su vez, de la velocidad de activación de BMUs, \dot{N}_{BMU} . Esta variable controla, por tanto, la actividad remodelatoria, y es función de la superficie específica de poros, S_V , dada por Martin [146] en función de la porosidad, p , según la ec. (5.12), y de la frecuencia de activación, f_{or} :

$$\dot{N}_{BMU} = f_{or} S_V(p) \quad (6.2)$$

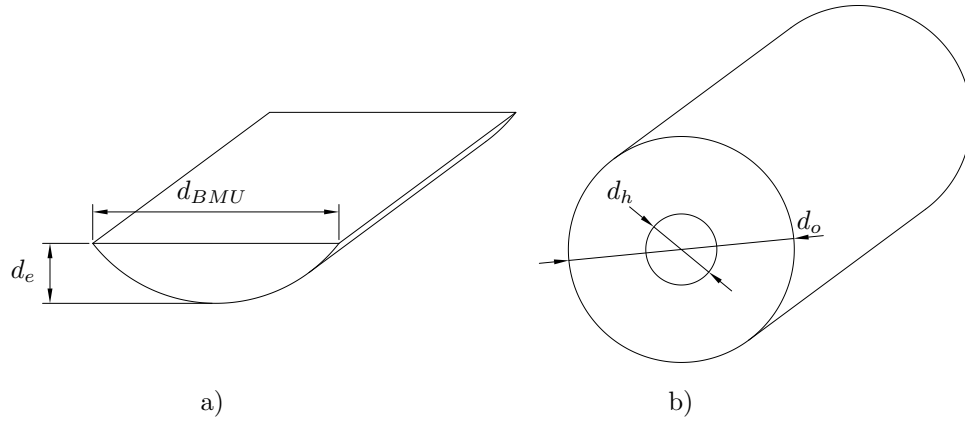


Figura 6.1: Geometría aproximada del volumen remodelado por una BMU a) en el hueso trabecular y b) en el hueso cortical, según Hernandez [94].

Hay que destacar que en este modelo la velocidad de activación de BMUs no depende del estado tensional al que está sometido el tejido, ya que Hernandez modela f_{or} como una constante. Una vez que la BMU ha dejado de estar activa, el osteoide, comienza el proceso de mineralización mientras que ninguna otra BMU vuelva a pasar por allí. Durante este proceso el agua es sustituida por mineral de hidroxiapatita. Dicha mineralización se produce en dos etapas bien diferenciadas: una fase primaria muy rápida, en la que en pocos días [178] se alcanza hasta un 70 % del contenido máximo de mineral [95], y una fase secundaria mucho más lenta, de entre 6 meses [182] y varios años de duración [70], en la que la velocidad de mineralización disminuye conforme el tejido se satura de mineral [70, 178] (ver fig. 6.2 y nótese en ella que la escala temporal no es real, la fase primaria dura apenas 10 días [151]).

Conocido el número de BMUs que se activan por unidad de tiempo como función únicamente de la porosidad del tejido y el área de la sección de dicha unidad de remodelación, Hernandez estima el volumen reabsorbido y posteriormente formado por unidad de tiempo, y por tanto la evolución de la densidad aparente del tejido.

6.2.2. Modelo de BMUs de Hazelwood

La principal novedad que supone este modelo respecto al de Hernandez es el hecho de que introduce la influencia del estado tensional en la actividad remodelatoria a través del estímulo mecánico que es la variable mecanobiológica que controla el proceso. Hazelwood [90] postula que las BMUs se activan debido a cargas muy bajas (desuso) o por cargas muy altas (daño), aumentando la porosidad del tejido o reparando el daño producido por fatiga. Así,

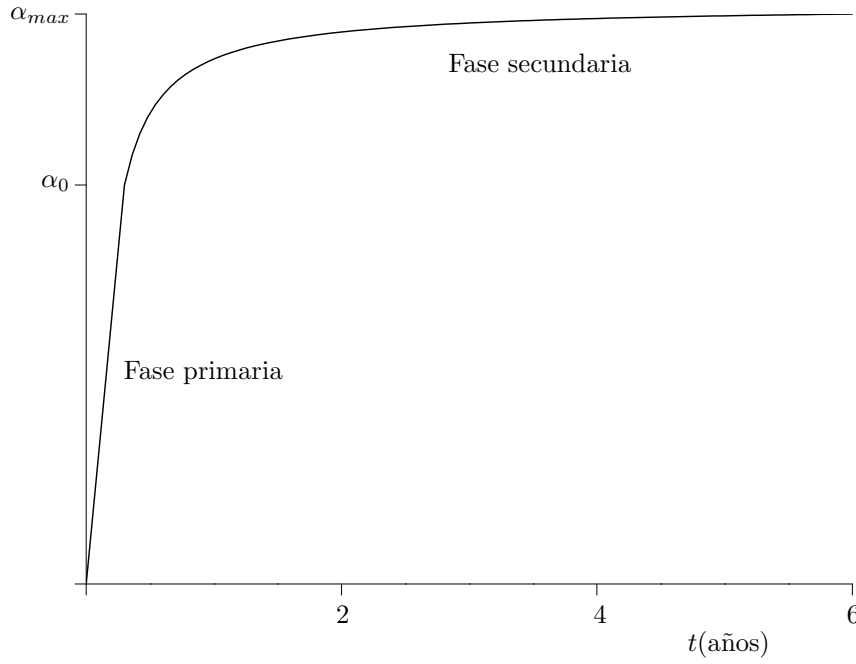


Figura 6.2: Esquema de la evolución temporal de la fracción de ceniza α en el tejido óseo. El eje temporal no está a escala ya que la fase primaria dura unos 10 días [151], mientras que la secundaria dura entre 6 meses [182] y varios años [70].

la porosidad cambia en el tejido como consecuencia de cualquier desequilibrio que ocurra entre la reabsorción y la formación, es decir, de la diferencia entre el tejido reabsorbido y formado por las BMUs:

$$\dot{p} = Q_R N_R - Q_F N_F \quad (6.3)$$

donde Q_R y Q_F son las velocidades de reabsorción y formación respectivamente, y N_R y N_F son el número de BMUs activas que se encuentran en fase de reabsorción y formación, respectivamente. Estas velocidades se definen como la cantidad de tejido reabsorbido o formado por unidad de tiempo:

$$Q_R = \frac{A}{T_R} \quad (6.4a)$$

$$Q_F = \frac{A}{T_F} \quad (6.4b)$$

donde A es el área de la sección de una BMU (Hazelwood no distingue entre BMUs de tejido cortical y trabecular para definir este área), y $T_R = 24$ días y $T_F = 64$ días son las

duraciones de los períodos de reabsorción y formación, entre los cuáles transcurre el período de inversión que dura $T_I = 8$ días [70].

Por otro lado, el número de BMUs activas se calcula integrando en el dominio temporal la frecuencia de activación de BMUs, f_a :

$$N_R(t) = \int_{t-T_R}^t f_a(t') dt \quad (6.5a)$$

$$N_F(t) = \int_{t-T_R-T_I-T_F}^{t-T_R-T_I} f_a(t') dt \quad (6.5b)$$

Dicha frecuencia de activación se define también en función de la superficie específica de poros S_V , análogamente a como se hacía en el modelo de Hernandez con \dot{N}_{BMU} , :

$$f_a = (f_{a(\text{daño})}(d) + f_{a(\text{desuso})}(\psi)) S_V(p) \quad (6.6)$$

donde las variables $f_{a(\text{daño})}$ y $f_{a(\text{desuso})}$ son, respectivamente, la contribución del daño y el desuso a la activación de BMUs. Nótese que, a diferencia de lo que ocurría en el modelo de Hernandez con f_{or} , las variables $f_{a(\text{daño})}$ y $f_{a(\text{desuso})}$ no son constantes, sino que se relacionan con el daño d y el estímulo mecánico ψ a través de ciertas funciones.

En este modelo aparece el daño d como variable de estado. La variación temporal de esta variable, \dot{d} , viene determinada por dos procesos: por un lado el aumento de daño por fatiga, \dot{d}_F , que es función del estímulo mecánico ψ , y por otro la reparación o disminución del daño como consecuencia del proceso remodelatorio, \dot{d}_R , que es directamente proporcional al daño presente en el tejido y a la cantidad de tejido reabsorbido:

$$\dot{d} = \dot{d}_F(\psi) - \dot{d}_R(d) \quad (6.7)$$

6.3. Modelo isótropo basado en la actividad de BMUs de García-Aznar

6.3.1. Introducción

Sirviéndose de los conceptos introducidos en los modelos anteriores, García-Aznar y cols. [76] desarrollan un modelo mecanobiológico isótropo en el que, además, se tiene en cuenta la influencia del daño en las propiedades mecánicas y el concepto de acomodación celular. El modelo propuesto en esta tesis está basado en él, aunque difiere en algunos aspectos que serán tratados con mayor detenimiento.

Como ya se vio en el capítulo 2, se puede definir la fracción volumétrica de hueso, v_b , como la relación entre el volumen de tejido y el volumen total, y la porosidad p como su complementario:

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \quad (6.8a)$$

$$p = \frac{V_t - V_b}{V_t} = \frac{V_v}{V_t} = 1 - v_b \quad (6.8b)$$

Por otro lado, la fracción de ceniza del tejido se definió en dicho capítulo como el cociente entre la masa de ceniza (mineral de hidroxiapatita) y masa seca (mineral y colágeno):

$$\alpha = \frac{m_h}{m_h + m_c} \quad (6.9)$$

Para completar la definición de las variables de estado del modelo es necesario conocer el nivel de daño. Dos interpretaciones pueden darse a esta variable. En primer lugar puede entenderse como una medida del deterioro que sufren las propiedades mecánicas como consecuencia de la acumulación de grietas en el tejido, $d = 1 - \frac{E}{E_0}$ (con E y E_0 los módulos elásticos del material dañado e intacto, respectivamente) [23, 47, 115, 184, 253]. También puede entenderse como la fracción volumétrica de tejido dañado, $h = \frac{V_d}{V_t}$. Es esta segunda definición la que se corresponde con el parámetro de densidad de daño propiamente dicho, aunque Burr y cols. [24] observaron experimentalmente que ambas definiciones están relacionadas:

$$h = \frac{V_d}{V_t} = kd \quad (6.10a)$$

$$d = 1 - \frac{E}{E_0} \quad (6.10b)$$

donde k es una constante de proporcionalidad que se puede medir experimentalmente. Las variables d y h , al ser directamente proporcionales, suelen llamarse indistintamente nivel de daño microestructural.

Una vez conocidas las variables v_b , α y h (o d) se puede estimar la rigidez del tejido óseo. Para ello se parte de la correlación experimental dada por Hernandez y cols. [94, 96] para definir el módulo elástico del tejido intacto:

$$E_0(MPa) = 84370 v_b^{2.58} \alpha^{2.74} \quad (6.11)$$

y se incorpora la dependencia del daño a través de la ec. (6.10), con lo que:

$$E(MPa) = E_0(1 - d) = 84370 v_b^{2.58} \alpha^{2.74} (1 - d) \quad (6.12)$$

mientras que el coeficiente de Poisson del tejido óseo se puede suponer constante e igual a $\nu = 0.3$ [148].

La densidad aparente, ρ , en función de la densidad del tejido, ρ_t , y la porosidad, p (o el volumen relativo de tejido, v_b), será:

$$\rho = \rho_t \frac{V_t - V_v - V_d}{V_t} = \rho_t (1 - p - h) = \rho_t (v_b - h) \quad (6.13)$$

estimándose la densidad del tejido en función de la fracción de ceniza según la correlación dada por Hernandez y cols. [94, 96]:

$$\rho_t = 1.41 + 1.29\alpha \quad (6.14)$$

6.3.2. Actividad de las BMUs

Se describe a continuación cómo se considera en este modelo la actividad remodelatoria de las BMUs y cuáles son sus efectos sobre las variables de estado del modelo. En primer lugar, sobre la fracción volumétrica de tejido, cuya velocidad de cambio, \dot{v}_b , viene dada por el balance global entre formación y reabsorción:

$$\dot{v}_b = \dot{v}_F - \dot{v}_R \quad (6.15)$$

siendo \dot{v}_F y \dot{v}_R las velocidades de formación y reabsorción ósea, respectivamente. Estas velocidades de remodelación son los volúmenes de tejido que las BMUs activas forman o reabsorben por unidad de tiempo. Se estiman, de forma similar a como lo hacía Hazelwood, ec. (6.5), con una integración en el dominio del tiempo de la cantidad de tejido reabsorbido o formado por todas las BMUs que están activas en la fase correspondiente, por el tiempo que dura dicha fase. De manera general la integración se realiza de la siguiente forma:

$$\dot{v}(t) = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t N_{BMU}(t') A f_x(t') v_{BMU} dt' \quad (6.16)$$

donde $N_{BMU}(t')$ es el número de BMUs activas en el instante t' , A es el área de la sección de la BMU, $f_x(t')$ es una variable ($f_x \in [0, 1]$) que mide la actividad celular de osteoclastos ($x = c$) y osteoblastos ($x = b$), v_{BMU} es la velocidad de avance de la BMU y T es el tiempo que dura cada una de las fases de la remodelación ($T_F = 64$ días en formación y $T_R = 24$ días en reabsorción). Más adelante, estas expresiones se particularizan para los casos de formación y reabsorción, teniendo en cuenta la secuencia ARF.

El valor de A depende de que el tejido esté siendo reabsorbido o formado, así como del tipo de tejido de que se trate. El tejido formado ya tiene la porosidad lacunocanalicular, p_{lc} , puesto que al formarse tejido ya quedarán atrapados algunos osteoblastos en la matriz ósea, que se diferenciarán a osteocitos. Las BMUs en hueso cortical horadan un túnel dentro de la matriz ósea, por tanto, la cantidad de tejido reabsorbido por estas BMUs incluye la porosidad total, p , que consta de la porosidad lacunocanalicular y la porosidad vascular de los canales haversianos. En cambio, en el hueso trabecular sólo se reabsorben las trabéculas y queda excluida por tanto la porosidad vascular. Además hay que tener en cuenta que la cavidad de reabsorción en tejido cortical es un cilindro completo de diámetro d_o (fig. 6.1):

$$A_F = \begin{cases} \frac{\pi}{4}(d_o^2 - d_h^2)(1 - p_{lc}) & \text{h. cortical} \\ \frac{\pi}{4}d_E d_{BMU}(1 - p_{lc}) & \text{h. trabecular} \end{cases} \quad (6.17a)$$

$$A_R = \begin{cases} \frac{\pi}{4}d_o^2(1 - p) & \text{h. cortical} \\ \frac{\pi}{4}d_E d_{BMU}(1 - p_{lc}) & \text{h. trabecular} \end{cases} \quad (6.17b)$$

Por otra parte, el cociente entre f_b y f_c define otra variable conocida como *focal bone balance* [94], $f_{bb} = \frac{f_b}{f_c}$, que depende principalmente del estímulo mecánico [51, 104, 111], aunque también puede depender de la edad [28, 148]. En este modelo se supone que $f_c = 1$, lo que quiere decir que los osteoclastos reabsorben siempre la misma cantidad de tejido y son los osteoblastos los que forman más o menos osteoide en función del estímulo mecánico. La dependencia de f_{bb} con el estímulo se establece a través de una relación análoga a la usada para evaluar \dot{r} en función del estímulo mecánico en el modelo isótropo de Stanford (fig. 6.3). Nótese que en este caso se han incluido los valores $f_{bb,max}$ y $f_{bb,min}$ que saturan la respuesta remodelatoria. Dichos límites ya fueron comentados en el capítulo 5, aunque finalmente no fueron incluidos en ninguno de los modelos anteriores.

En este modelo, el estímulo mecánico, ξ , se define a partir del nivel de deformaciones y no de tensiones, tal y como proponen Mikic y Carter [165]:

$$\xi = \left(\sum_{i=1}^N n_i \bar{\varepsilon}_i^m \right)^{\frac{1}{m}} \quad (6.18)$$

donde N es el número de actividades distintas que se realizan diariamente, n_i es el número de ciclos que la actividad i se repite al día, m es el mismo exponente de la ec. (5.2) y $\bar{\varepsilon}_i$ es la deformación efectiva que la actividad i produce, y que se define como:

$$\bar{\varepsilon}_i = \sqrt{\frac{2U_i}{E}} \quad (6.19)$$

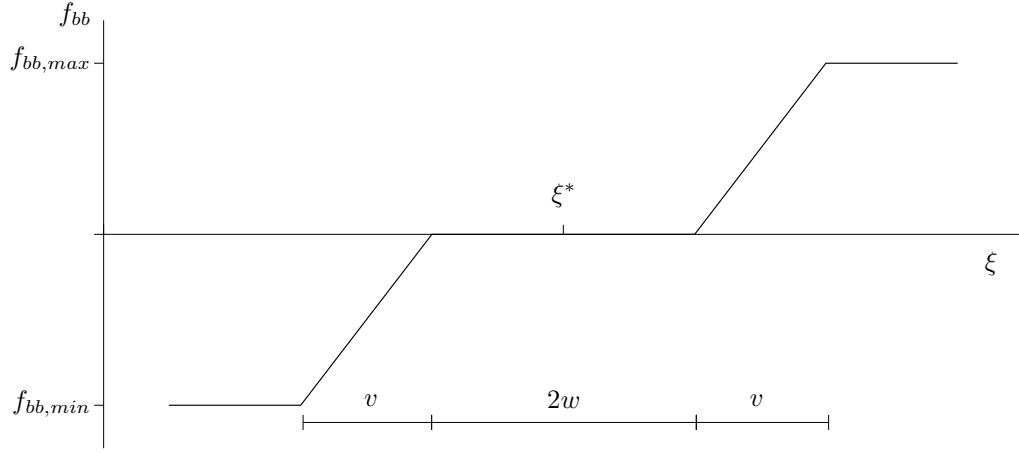


Figura 6.3: Relación entre el estímulo mecánico basado en las deformaciones, ξ , y el balance de hueso local o *focal bone balance*, f_{bb} .

siendo E el módulo de Young dado por la ec. 6.12, y U_i la densidad de energía de deformación producida por la actividad i .

En la fig. 6.3 aparece un valor de equilibrio del estímulo mecánico, ξ^* , en torno al cual el balance neto de formación/reabsorción es neutro. Este estímulo de equilibrio toma un valor correspondiente al de un hueso que soporta 10000 ciclos diarios de amplitud 50 MPa [6], $\xi^* = 0.0025 \text{ ciclos}^{1/4} \text{ mm/mm}$ [76]. Sin embargo, este valor solo es válido para huesos largos que soportan cargas normales. En el caso de huesos planos, cortos y en general huesos cuya misión no sea la de soporte de carga dicho valor supondría la reabsorción del tejido óseo, ya que el estímulo mecánico en dichos huesos es muy bajo. Por otro lado, una actividad física alta mantenida durante cierto tiempo no debe producir una formación neta indefinida, al igual que un desuso prolongado no provoca una pérdida total del hueso. Por tanto, para poder incluir en el modelo el comportamiento de todo tipo de huesos y niveles de carga, García-Aznar y cols. [76] incorporan al modelo matemático el principio de acomodación celular propuesto por Turner [224], según el cual el estímulo de equilibrio no es una constante sino que varía acomodándose al valor del estímulo aplicado según una ley asintótica, de forma análoga a lo que se vio en el cap. 5:

$$\frac{d\xi^*(t)}{dt} = \varphi(\xi(t) - \xi^*(t)) \quad (6.20)$$

donde φ es el parámetro que controla la velocidad de adaptación. Se trata de una ecuación diferencial de primer grado que se integra fácilmente:

$$\xi^*(t) = \xi(t) + (\xi_0^* - \xi(t)) e^{-\varphi t} \quad (6.21)$$

Sin embargo, en la implementación numérica del modelo de remodelación conviene emplear un esquema de integración numérico. En concreto, se utiliza el método de Euler explícito:

$$\xi^*(t + \Delta t) = \xi^*(t) + \varphi(\xi(t) - \xi^*(t))\Delta t \quad (6.22a)$$

$$\Delta\xi^*(t) = \xi^*(t + \Delta t) - \xi^*(t) = \varphi(\xi(t) - \xi^*(t))\Delta t \quad (6.22b)$$

Las ecs. (6.21) y (6.22) son equivalentes, siempre y cuando Δt sea suficientemente pequeño.

De la ec. (6.16) solo queda por definir el valor $N_{BMU}(t')$, número de BMUs activas en el instante t' . Este valor puede ser estimado como la suma de todas las BMUs que fueron generadas antes de t' y que aún están activas, es decir, todas las BMUs generadas desde el instante $t' - \sigma_L$ hasta t' . Al parámetro σ_L se le conoce como vida de la BMU, aunque no es el tiempo que dura toda la actividad de la misma sino el que transcurre desde la activación de la misma hasta que el último osteoclasto sufre apoptosis y cesa la fase de reabsorción. Es decir, aún quedaría por terminar la fase de formación en las últimas secciones de la BMU. La población de BMUs completamente activas en el instante t' queda entonces:

$$N_{BMU}(t') = \int_{t' - \sigma_L}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \quad (6.23)$$

donde \dot{N}_{BMU} es la velocidad de activación de BMUs y se define de forma análoga a como lo hacían Hernandez (ec. (6.2)) y Hazelwood (ec. (6.6)):

$$\dot{N}_{BMU} = f_{or} S_V(p) \quad (6.24)$$

siendo S_V la superficie específica de poros y f_{or} la frecuencia de activación de BMUs, que se define aquí en función de un parámetro biológico, f_{bio} , y de la señal, s , que es a su vez función del daño y del estímulo mecánico:

$$f_{or} = f_{bio}(1 - s) \quad (6.25a)$$

$$s(\xi, d) = \frac{\xi}{\xi + \xi_0^*} (1 - d)^a \quad (6.25b)$$

siendo a una constante del modelo. Este modelo sigue la teoría inhibitoria de Martin [147], según la cual los osteocitos continuamente se están enviando entre sí una señal que inhibe

la activación de BMUs ($s = 1$). Si esa señal se interrumpe, comienzan a activarse BMUs y si se interrumpe completamente ($s = 0$), lo hacen con la frecuencia de activación máxima $f_{or} = f_{bio}$.

La señal inhibitoria puede interrumpirse por el desuso (estímulo mecánico bajo) o por la presencia de daño microestructural (fig. 6.4). Así:

- $s(\xi, d = 1) = 0$, para un tejido completamente dañado la activación de BMUs debe ser la más alta posible para reparar el daño.
- $s(\xi = 0, d) = 0$, para un tejido totalmente en desuso la activación de BMUs debe ser también la más alta posible para reabsorber ese tejido, que resulta totalmente innecesario para soportar cargas.
- $s(\xi \rightarrow \infty, d = 0) \rightarrow 1$, en un tejido sin daño y con un estímulo mecánico muy alto se inhibe por completo la activación de BMUs.

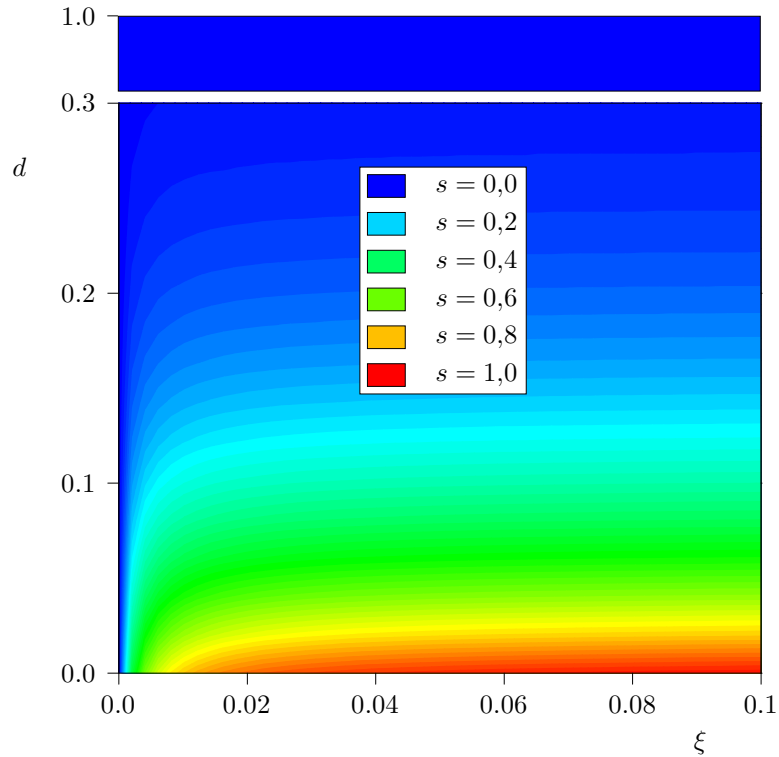


Figura 6.4: Mapa de la señal inhibitoria, s , en función del daño d (eje vertical) y del estímulo mecánico ξ (eje horizontal).

Finalmente, la ec. (6.16) particularizada para los casos de formación y reabsorción queda:

$$\dot{v}_F(t) = \frac{A_F}{T_F} v_{BMU} \int_{t-T_R-T_I-T_F}^{t-T_R-T_I} \left[\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right] f_{bb}(t') dt' \quad (6.26a)$$

$$\dot{v}_R(t) = \frac{A_R}{T_R} v_{BMU} \int_{t-T_R}^t \left[\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{BMU}(t'') dt'' \right] dt' \quad (6.26b)$$

6.3.3. Balances de materia

Se define ahora cómo cambian las variables de estado del modelo (volumen de tejido, fracción de ceniza y daño) en función de los procesos de remodelación, mineralización y fatiga.

Balance de volumen de tejido

Una vez que se ha encontrado una expresión para el cálculo de \dot{v}_R y \dot{v}_F , la determinación de v_R , v_F y v_b es inmediata:

$$v_R(t + \Delta t) = v_R(t) + \dot{v}_R(t + \Delta t) \Delta t \quad (6.27a)$$

$$v_F(t + \Delta t) = v_F(t) + \dot{v}_F(t + \Delta t) \Delta t \quad (6.27b)$$

$$v_b(t + \Delta t) = v_b(t) + (\dot{v}_F(t + \Delta t) - \dot{v}_R(t + \Delta t)) \Delta t \quad (6.27c)$$

donde v_F y v_R son los volúmenes de tejido formado y reabsorbido, respectivamente, por unidad de volumen total.

Balance de daño

En cuanto al daño, hay que tener en cuenta dos fenómenos que afectan al volumen de tejido dañado, V_d , como son la reabsorción de tejido y la fatiga. La remodelación conlleva la reabsorción de tejido dañado y su posterior reemplazo por osteoide, sin dañar. El volumen de tejido dañado, por tanto, se verá reducido por efecto de la remodelación. La fatiga, en cambio, produce el efecto contrario: degrada las propiedades mecánicas del tejido, como consecuencia del aumento de V_d . Por tanto:

$$V_d(t + \Delta t) = V_d(t) - \Delta V_{d,\text{reabsorción}}(t + \Delta t) + \Delta V_{d,\text{fatiga}}(t + \Delta t) \quad (6.28)$$

donde $V_d(t) = h(t) V_t(t)$ es el volumen de tejido dañado en el instante t y ΔV_d es el cambio de dicho volumen por el efecto de la reabsorción y la fatiga. El volumen de tejido dañado

reparado por reabsorción se puede estimar fácilmente conocido el nivel de daño y el volumen de tejido reabsorbido V_R :

$$\Delta V_{d,\text{reabsorción}}(t + \Delta t) = h(t)V_R(t + \Delta t) = h(t)v_R(t + \Delta t)V_t \quad (6.29)$$

En cuanto al incremento del volumen de tejido dañado por fatiga, es necesario conocer en primer lugar el comportamiento a fatiga del hueso [24, 115, 133, 184]. La vida a fatiga N_f de un material genérico puede aproximarse por expresiones del tipo:

$$N_f = \frac{K}{\bar{\varepsilon}^\delta} \quad (6.30)$$

donde K y δ son constantes del material y $\bar{\varepsilon}$ es el nivel de deformación efectiva y ya fue definido en la ec. (6.19).

Pattin y cols. [184] realizaron ensayos de fatiga uniaxial sobre tejido cortical para determinar la vida a fatiga y la degradación de las propiedades mecánicas (o equivalentemente d) en función del nivel de deformaciones y el número de ciclos de carga aplicados, N . Estos resultados experimentales fueron posteriormente ajustados por García-Aznar y cols. [76] mediante las expresiones:

$$d_c = -\frac{1}{\gamma_c} [\ln(1 - C_c \bar{\varepsilon}^{\delta_c} N)] \quad \text{en compresión} \quad (6.31a)$$

$$d_t = 1 - \sqrt[\gamma_t]{\frac{\ln(e^{C_{t2}} - C_{t1} \bar{\varepsilon}^{\delta_t} N)}{C_{t2}}} \quad \text{en tensión} \quad (6.31b)$$

donde:

$$\gamma_c = -5.238 (\bar{\varepsilon} - 6100) 10^{-3} + 7 \quad (6.32a)$$

$$C_c = \frac{1 - e^{-\gamma_c}}{K_c} \quad (6.32b)$$

$$\delta_c = 10.3 \quad (6.32c)$$

$$\gamma_t = -0.018 (\bar{\varepsilon} - 4100) + 12 \quad (6.32d)$$

$$C_{t1} = \frac{e^{C_{t2}} - 1}{K_t} \quad (6.32e)$$

$$C_{t2} = -20 \quad (6.32f)$$

$$\delta_t = 14.1 \quad (6.32g)$$

En este trabajo se va a suponer, tal y como hacen Martínez-Reina et al. [152], que las grietas crecen normales a las direcciones de deformación máxima y solo en el caso de

que dichas deformaciones sean positivas. En tracción aumentará el daño según la máxima deformación principal. En un estado de compresión las grietas solo pueden crecer por efecto Poisson si hubiera deformaciones positivas.

El valor del parámetro K_t que aparece en la ec. (6.32e) es considerado por García-Aznar y cols. [76] como una constante ($K_t = 1.445 \cdot 10^{53}$). Sin embargo, en esta tesis se va a suponer que depende del contenido de mineral del tejido, como hacen Martínez-Reina y cols. [152]. Así se pondrá de manifiesto cómo el hueso se vuelve más rígido pero también más frágil al mineralizarse. En este sentido, algunos autores (Qiu y cols. [189], O'Brien et al. [176], Boyce y cols. [14], Frost [67]) han confirmado con estudios experimentales que el hueso intersticial, con un contenido de mineral más alto, es el que posee mayor densidad de microgrietas. En este modelo se va a considerar, tal y como hacen Martínez-Reina y cols. [152], que el efecto del contenido mineral afecta exclusivamente al parámetro K_t , tal y como se describe a continuación, permaneciendo el resto de parámetros de la ec. (6.32) constantes.

Currey y cols. [44] realizaron experimentos para determinar la relación entre el contenido mineral, el módulo de rigidez y las tensiones y deformaciones últimas del tejido óseo ante un estado de tracción, fig. 6.5. Martínez-Reina y cols. [151] ajustaron dichos experimentos mediante una correlación lineal (nótese en la figura la doble escala logarítmica):

$$\log \varepsilon_u = 25.452 - 11.341 \log[Ca] \quad (6.33)$$

donde ε_u es la deformación última en tracción y $[Ca]$ es la concentración de calcio en mg de calcio por g de tejido. Si se considera que el mineral es hidroxapatita pura, $[Ca] = 398.8\alpha$ [151].

Si se fija el valor del límite de fatiga en 10^7 [151], y se supone que dicho valor se alcanza para una fracción de la deformación última ε_u/β , con $\beta = 2$ un parámetro del material [151], es posible determinar el valor de K_t a partir de la ec. (6.30):

$$K_t = 10^7 \left(\frac{\varepsilon_u([Ca])}{\beta} \right)^{\delta_t} \quad (6.34)$$

Una vez conocido el comportamiento a fatiga del hueso se puede realizar el balance de daño siguiendo el procedimiento descrito a continuación. En este procedimiento se tiene en cuenta que el daño acumulado hasta el día actual no tiene por qué haberse alcanzado con una deformación constante. Pero si un hueso con daño $d(t)$ se somete a N ciclos de deformación $\bar{\varepsilon}$ el daño crece de la siguiente forma:

1. Con la ley de daño en tensión se calcula el número de ciclos N_0 , necesarios para alcanzar

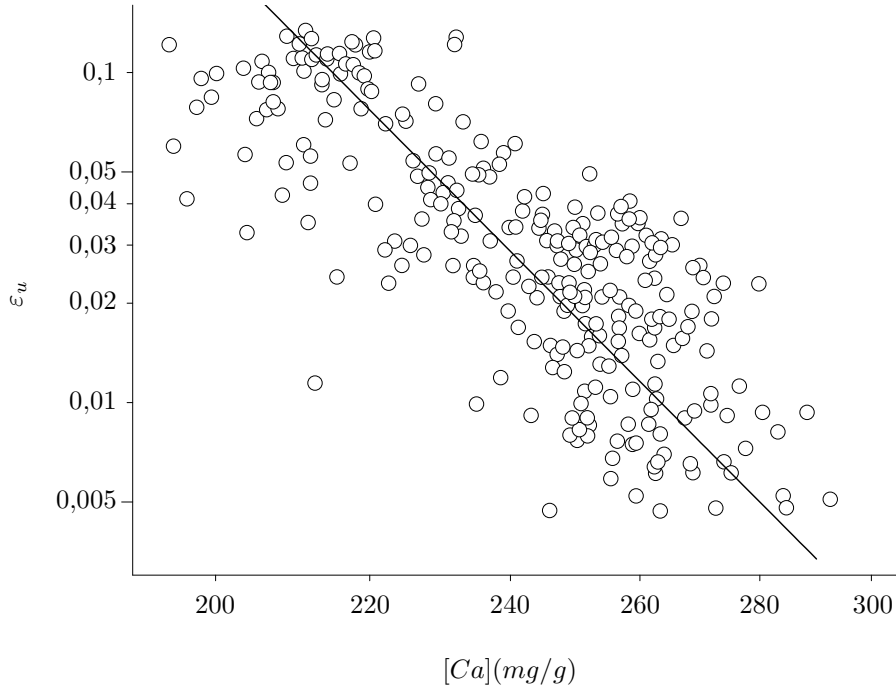


Figura 6.5: Relación entre la deformación última y la concentración de calcio en huesos de diversas especies. Adaptado de Currey y cols. [44].

el nivel de daño actual, $d(t)$, con una deformación constante $\bar{\epsilon}$. Si se despeja el número de ciclos de la ec. (6.31b):

$$N_0 = \frac{e^{C_{t2}} - e^{C_{t2}(1-d(t))^{\gamma_t}}}{C_{t1}\bar{\epsilon}^{\delta_t}} \quad (6.35)$$

2. A N_0 se le suma el número de ciclos aplicados el día actual, N .
3. Se calcula el nuevo daño acumulado por fatiga con ese número total de ciclos:

$$d^* = 1 - \sqrt[\gamma_t]{\frac{\ln(e^{C_{t2}} - C_{t1}\bar{\epsilon}^{\delta_t}(N_0 + N))}{C_{t2}}} \quad (6.36)$$

4. Se calcula h^* a partir de d^* y la ec. (6.10).
5. Finalmente, se calcula el incremento de volumen de tejido dañado a partir de la diferencia de daño:

$$\Delta V_{d,\text{fatiga}}(t + \Delta t) = (h^* - h(t))V_t(t) \quad (6.37)$$

Conocido el volumen total de tejido dañado en el instante t , $V_d(t)$, el volumen total de tejido dañado que se reabsorbe, $\Delta V_{d,\text{reabsorcion}}(t + \Delta t)$, y el volumen total de tejido que se

daña por fatiga, $\Delta V_{d,fatiga}(t + \Delta t)$, el nivel de daño actualizado, $h(t + \Delta t)$, se calcula a partir de la ec. (6.10) como:

$$h(t + \Delta t) = \frac{V_d(t + \Delta t)}{V_t(t + \Delta t)} = \frac{h(t) V_t(t) - h(t) v_R(t + \Delta t) V_t(t) + (h^* - h(t)) V_t(t)}{V_t(t + \Delta t)} \quad (6.38)$$

Balance de mineral

Para el balance de mineral se ha seguido el desarrollo hecho por Martínez-Reina y cols. [151]. En lugar de dar la evolución de la fracción de ceniza, α , como hace García-Aznar y cols. [76], se da la evolución de la fracción volumétrica de mineral, v_h , que se relaciona con α a través de la ec. (2.8).

Como se ha dicho anteriormente, el tejido recién formado por los osteoblastos, el osteoide, sólo tiene materia orgánica. El mineral de calcio aparece como consecuencia del proceso de mineralización del tejido, durante el cual el agua presente en el osteoide es reemplazada por el mineral. Este proceso se puede dividir en tres etapas bien diferenciadas: una etapa previa a la mineralización propiamente dicha, conocida como retraso en la mineralización o *mineralization lag time* (mlt) [55, 171]; una primera etapa en la que el mineral se deposita muy rápidamente y a velocidad aproximadamente constante alcanzando un valor final en torno al 70 % del contenido mineral máximo [95], y una segunda etapa mucho más lenta en la cual la velocidad de mineralización es cada vez menor por la saturación del tejido y que se suele modelar siguiendo una ley exponencial [95, 181]. Esta última se supone que finaliza cuando la fracción de ceniza ha alcanzado un valor del 95 % de su valor máximo. De hecho, algunos autores [95, 178] dan este límite para definir la duración de la fase secundaria: entre unos 6 meses según Parfitt [182] y varios años según Frost [70]. La ec. (6.39) proporciona $\bar{v}_m(t)$, la fracción volumétrica de mineral que tendría en el instante t la unidad de volumen de tejido formado en el instante $t = 0$ si no hubiera sido remodelado. Para ello se utiliza la barra sobre el nombre de la variable, para indicar que la fracción volumétrica sólo ha variado como consecuencia del proceso de mineralización, porque nada de ella se ha reabsorbido.

$$\bar{v}_h(t) = \begin{cases} 0 & t \leq T_{mlt} \\ v_{h,prim} \frac{t - T_{mlt}}{T_{prim}} & T_{mlt} < t \leq T_{mlt} + T_{prim} \\ v_{h,max} - (v_{h,max} - v_{h,prim}) e^{-\kappa(t - T_{prim} - T_{mlt})} & T_{mlt} + T_{prim} < t \end{cases} \quad (6.39)$$

donde $T_{mlt} = 12$ días es el tiempo que dura la etapa previa [19, 55, 171, 179], $T_{prim} = 10$

días es el tiempo supuesto para la fase primaria [151], $v_{m,prim} = 0.121$ ¹ es el contenido de mineral al finalizar la fase primaria [95], $v_{m,max} = 0.442$ es el contenido máximo de mineral correspondiente a 300 mgCa/g [44] y κ es una constante que controla la velocidad de la mineralización secundaria. Esta constante se puede calcular para conseguir una cierta duración de la fase secundaria. Así, su valor estará entre $\kappa = 0.0009 \text{ días}^{-1}$ (se corresponde con una duración de la fase secundaria de algo más de 4 años Hernandez [94]) y $\kappa = 0.008 \text{ días}^{-1}$ (para una duración de 6 meses, tal y como dice Parfitt [182]). En la fig. 6.6 se puede observar la evolución temporal de la fracción de ceniza para distintos valores del parámetro κ .

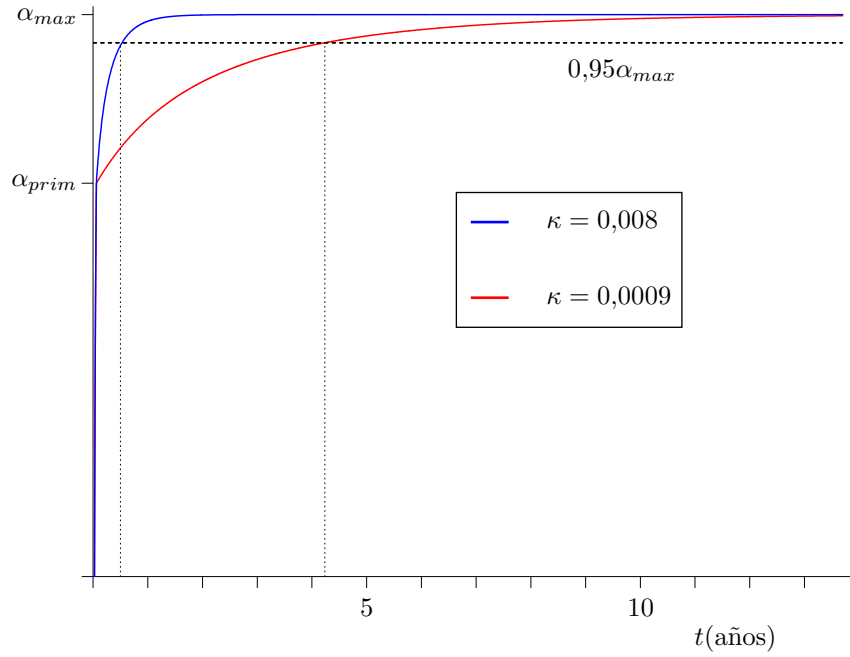


Figura 6.6: Evolución temporal de la fracción de ceniza α en el tejido óseo en función del parámetro κ .

El contenido de mineral promedio presente en un trozo de hueso, v_h (ahora sin la barra), se ve afectado tanto por el volumen de mineral depositado por mineralización, $\bar{V}_{miner}(t+\Delta t)$, como por el volumen de tejido que se reabsorbe, V_R , tal y como se expresa en la ecuación siguiente:

¹El valor supuesto para $v_{m,prim}$ se corresponde con el 70 % del valor de saturación de mineral del tejido, es decir, $\alpha_{prim} = 0.7 \times 0.72 = 0.504$.

$$v_h(t + \Delta t) = \frac{v_h(t)V_b(t) - v_h(t)V_R(t + \Delta t) + \bar{V}_{miner}(t + \Delta t)}{V_b(t + \Delta t)} \quad (6.40)$$

Recuérdese que las magnitudes en mayúscula son variables extensivas y las magnitudes en minúscula son magnitudes intensivas (por unidad de volumen total). El primer término de (6.40) expresa la cantidad de mineral que ya había presente en el volumen de control. El segundo, la cantidad de mineral que ha desaparecido por reabsorción. En él se supone que el volumen reabsorbido tiene un contenido de mineral igual al promedio del volumen de control, $v_h(t)$. Por último, el tercer término proporciona la cantidad de mineral que ha aparecido por mineralización. El valor de \bar{V}_{miner} viene determinado por la cantidad de tejido y por el tiempo transcurrido desde que se formó. Por ello, para evaluar \bar{V}_{miner} es necesario conocer la edad de cada una de las porciones de tejido que forman el volumen de control, ya que cada porción va mineralizándose a velocidad distinta, como indica la ec. (6.39). Dichas porciones de tejido formado son contabilizadas por Martínez-Reina y cols. [151] en la variable $\bar{V}_F(t, \tau)$, la cual contiene el volumen de tejido formado hace τ días y todavía presente en el instante t por no haber sido remodelado (nótese el uso de la barra). Ese volumen $\bar{V}_F(t, \tau)$ se mineralizará en función de su edad, es decir de τ , una cantidad $d\bar{v}_m(\tau)$ en el espacio de tiempo $d\tau$, por lo que se puede calcular el valor de \bar{V}_{miner} como:

$$\bar{V}_{miner}(t + \Delta t) = \int_0^\infty \bar{V}_F(t, \tau) \frac{d\bar{v}_h(\tau)}{d\tau} d\tau \simeq \int_0^{T_{res}} \bar{V}_F(t, \tau) \frac{d\bar{v}_h(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (6.41)$$

donde los límites de la primera integral contemplan tejidos de cualquier edad. Para simplificar el cálculo se supone que todo el tejido se remodela más tarde o más temprano y, por tanto, no se puede encontrar un tejido por encima de una cierta edad. Así, se limita la integración a T_{res} , el tiempo de residencia máximo considerado. Dicho valor deberá ser suficientemente grande para una mejor aproximación, pero teniendo en cuenta el coste computacional elevado que tiene utilizar un T_{res} demasiado grande. La ec. (6.41) puede ser aproximada por un sumatorio:

$$\bar{V}_{miner}(t + \Delta t) = \sum_{i=0}^{T_{res}+1} \bar{V}_F(t, i) (\bar{v}_h(i) - \bar{v}_h(i-1)) \quad (6.42)$$

Los distintos valores de $\bar{V}_F(t, i)$ dentro del sumatorio se obtienen mediante el procedimiento representado en la fig. 6.7 [151]. En este procedimiento se consideran los volúmenes de tejido formados cada día en una pila FIFO (First In First Out). Así, por ejemplo, el día t se tiene una serie de valores $\bar{V}_F(t, i = 0 \dots T_{res})$, volúmenes de tejido formados con anterioridad a ese día. Al transcurrir un día esos volúmenes se habrán mineralizado y se tendrá los

nuevos valores $\bar{V}_F(t+1, i = 0 \dots T_{res})$, que serán los del día anterior pero aumentando su edad (de t a $t+1$). Además, habrá que eliminar el tejido que se ha reabsorbido de cada una de esas porciones. Aquí se supondrá que la reabsorción elimina los tejidos antiguos sin ningún tipo de preferencia y, por tanto, eliminará tanto más de un trozo de tejido antiguo cuanto mayor sea ese trozo en relación al volumen total, es decir, proporcionalmente al cociente entre $\bar{V}_F(t, i)$ y $V_b(t)$. Por otro lado, en el primer elemento de la pila, $\bar{V}_F(t+1, 0)$, se tendrá el tejido formado ese mismo día:

$$\bar{V}_F(t+1, 0) = V_F(t + \Delta t) \quad (6.43)$$

De esta manera los elementos de la pila se actualizan al final del día:

$$\bar{V}_F(t+1, i+1) = \bar{V}_F(t, i) - V_R(t + \Delta t) \frac{\bar{V}_F(t, i)}{V_b(t)} \quad \forall i \geq 0 \quad (6.44)$$

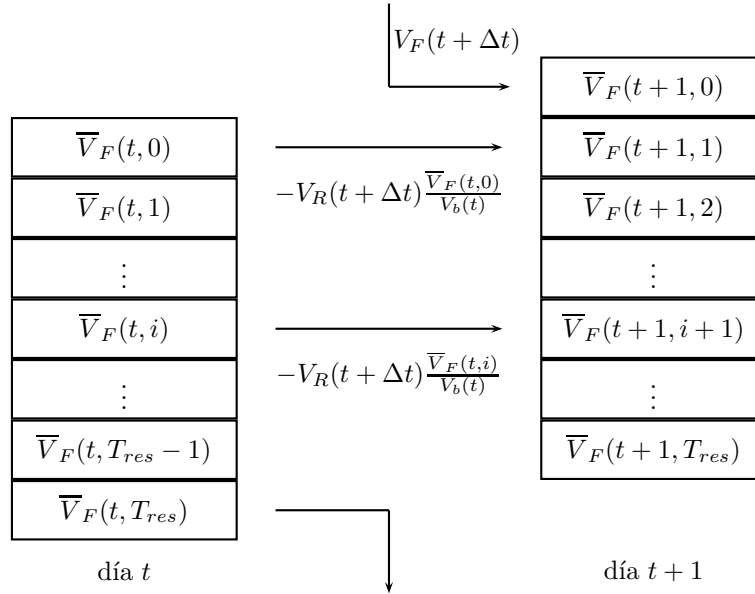


Figura 6.7: Algoritmo empleado para el cálculo de $\bar{V}_F(t+1, i+1)$. Adaptado de Martínez-Reina y cols. [151].

El primer elemento que entró en la pila y que ahora tiene una edad T_{res} , $\bar{V}_F(t, T_{res})$, sale de ella y no se tiene en cuenta más en el análisis para reducir el tamaño de la pila y con ello el coste computacional. Su valor será pequeño después de tantos días de reabsorción (tanto más pequeño cuanto mayor sea T_{res}) pero no será nulo. Por ello, se añade un término

adicional, $\bar{V}_F(t+1, T_{res}+1)$ ¹, con el que se corrige parcialmente esta simplificación. En dicho término se incluye todo el tejido que falta hasta completar el tejido total existente el día t , $V_b(t)$:

$$\bar{V}_F(t+1, T_R+1) = V_b(t) - \sum_{i=1}^{T_R} \bar{V}_F(t+1, i) \quad (6.45)$$

Con ello se asegura que no se pierde tejido al simplificar la pila. De todas formas, es necesario comprobar que $\bar{V}_F(t+1, T_R+1) \simeq 0$ y si no es así, aumentar T_{res} .

Una vez calculado $v_h(t)$ a través de la ec. (6.40) se calcula la variable de estado $\alpha(t)$ con la relación (2.8). Con ello finaliza el proceso de actualización de las variables de estado: v_b , d y α . Con estas y la correlación de Hernandez (6.11) se actualiza la rigidez del tejido y queda completamente definido el modelo de ROI mecanobiológico.

6.4. Remodelación ósea externa en el modelo mecanobiológico

En el capítulo 5 se presentó un modelo de remodelación ósea externa fenomenológico, que junto con el modelo isótropo de Stanford constituía un modelo fenomenológico combinado de ROIE. El objetivo de esta sección es proceder de manera análoga. De esta forma, al modelo de ROI descrito en la sección anterior se le añade un modelo de ROE que se describe a continuación.

6.4.1. Curvas de respuesta ante estímulo superficial

El modelo de ROE del capítulo 5 se basaba en estimar la cantidad de tejido que se formaba o reabsorbía en la superficie libre del hueso (endosteo o periosteo) a través de una relación directa entre estímulo mecánico y respuesta remodelatoria total (Ψ frente a \dot{r}), y a partir de ahí asignar una parte de dicha respuesta a la ROE mediante el parámetro β . El estímulo mecánico en un punto del hueso se estimaba a partir de la densidad de energía de deformación producida por el estado tensional en ese punto. Esta formulación, en la que son las tensiones internas las que controlan el proceso de ROE, contrasta con la hipótesis de Lanyon [129] de que la morfología ósea se adapta a las estructuras fisiológicas de alrededor, especialmente otros huesos y músculos. Es decir, que las fuerzas que se transmiten

¹Nótese que el sumatorio de la ec. (6.42) llega hasta el término $T_{res}+1$ y por tanto este volumen también se mineraliza.

al hueso desde su superficie exterior tienen una influencia fundamental en el moldeo de su geometría. Esta hipótesis, también defendida por George Cuvier a través del concepto de “correlación de partes” [208], está ampliamente documentada en estudios hechos sobre la forma triangular de la tibia de muchos animales vertebrados (de diferentes especies, tamaños y épocas) [26, 58, 129, 145, 159, 213] y los trabajos de Ráliš y cols. [192], el propio Lanyon [129] y Carpenter y Carter [26]. En ellos se demuestra la necesidad de una contracción normal de los músculos de alrededor de la tibia, que produzca una cierta compresión sobre la misma, para que esta tenga esa forma triangular característica. De esta manera se descarta la posibilidad de explicar dicha forma triangular basándose únicamente en factores genéticos. En esta idea radica la diferencia fundamental entre los dos modelos de ROE planteados. Mientras que el modelo del capítulo 5 estimaba que el estado tensional interno era el que marcaba la morfología del hueso, en el propuesto aquí se tiene en cuenta, además, el estado tensional sobre la superficie ósea, producido por la actividad muscular y la tracción que ejercen los tendones y ligamentos.

Carpenter y Carter [26] proponen una curva de respuesta para la ROE que relaciona la velocidad de formación - reabsorción superficial, \dot{r}_s ($\mu m/día$), en función del estímulo mecánico diario, Ψ (MPa) (fig. 6.8). Los valores de \dot{r}_s en los puntos características de dicha ley multilíneal son obtenidos de diversos estudios de otros autores [39, 112, 140, 216], mientras que los valores de Ψ correspondientes son supuestos por Carpenter y Carter, a excepción del valor del estímulo de equilibrio y la zona muerta, $\Psi^* = 50 \pm 10 MPa$, que es un valor muy comúnmente usado en la literatura (Beaupré y cols. [6], Doblaré y García-Aznar [51], García-Aznar y cols. [76], Martínez-Reina y cols. [151]).

La curva de la fig. 6.8 corresponde al caso en el que no haya ninguna carga superficial aplicada sobre el hueso. En diferentes trabajos se pone de manifiesto la dependencia de la respuesta remodelatoria externa con la amplitud de la carga superficial aplicada y la frecuencia de la misma [108, 118, 209]. Bajo esta premisa, Carpenter y Carter modifican la fig. 6.8 en función de un estímulo superficial Ψ_s , que definen como:

$$\Psi_s = \frac{\sum_{i=1}^N \lambda_i t_i}{t_t} \quad (6.46)$$

donde λ_i es la carga superficial asociada a la actividad i , N es el número de actividades distintas que se realizan en un día, t_i es el tiempo durante el cual se aplica la carga λ_i diariamente y $t_t = \sum_{i=1}^N t_i$, es decir, 1 día (1 día=86400 s). A la curva de la fig. 6.8 Carpenter y Carter le asignan un estímulo superficial $\Psi_s = 0 kPa$, mientras que, a partir de un estudio

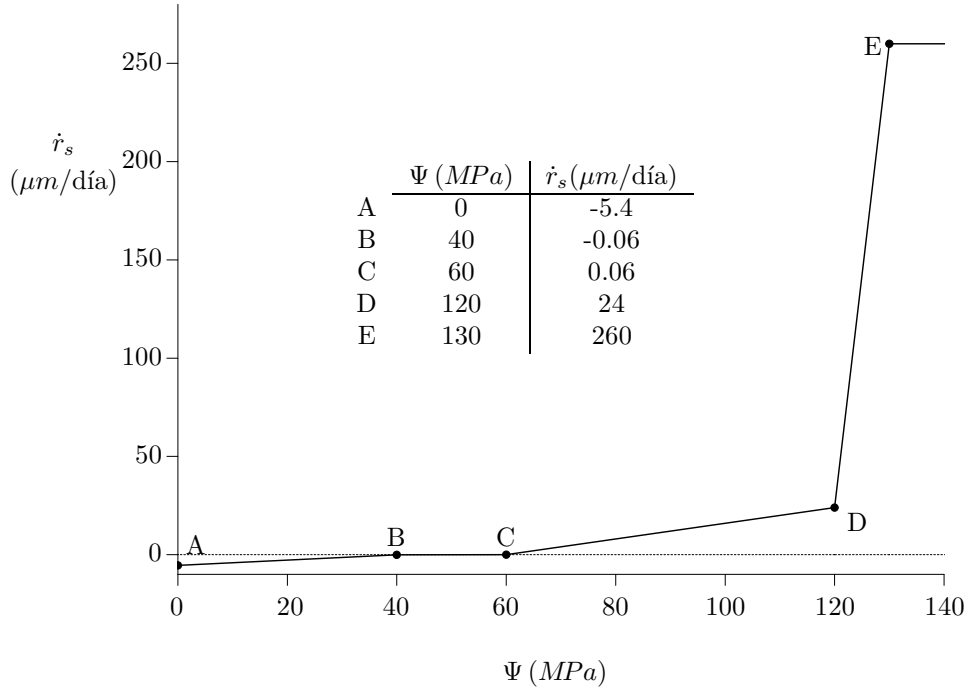


Figura 6.8: Relación entre el estímulo mecánico diario Ψ y la velocidad de formación - reabsorción \dot{r} . Adaptado de Carpenter y Carter [26].

de Iwasaki y cols. [108] sobre la migración dental, fijan un valor máximo de remodelación de $\dot{r}_s = -85 \mu\text{m}/\text{día}$ para un estímulo superficial de $\Psi_s = -64 \text{ kPa}$, independientemente del valor del estímulo mecánico diario Ψ (fig. 6.9). Cualquier otro estímulo superficial de compresión por encima de ese valor produce la misma respuesta remodelatoria. Para los estímulos de compresión comprendidos en el intervalo $\Psi_s \in [-64, 0] \text{ kPa}$, se interpola la respuesta linealmente con Ψ_s , entre las curvas correspondientes a $\Psi_s = 0 \text{ kPa}$ y $\Psi_s = -64 \text{ kPa}$. Dicha relación sirve de referencia en el modelo propuesto en esta tesis para calcular \dot{r}_s en las superficies externas del endosteo y periosteo.

Conviene incidir en que los valores de Ψ de los puntos característicos de la curva de la fig. 6.8 son supuestos por Carpenter y Carter. El único valor de Ψ que está tomado de la literatura es el de equilibrio, $\Psi^* = 50 \text{ MPa}$. Sin embargo, dicho valor fue revisado en un trabajo anterior a esta tesis [177], en el que se analizaba la remodelación ósea en un fémur humano, para ser finalmente sustituido por $\Psi^* = 100 \text{ MPa}$. Este valor era el que mejor reproducía la distribución de densidad en dicho sujeto. Dado que el modelo de elementos finitos que se usa en esta tesis es el mismo que en ese trabajo, se ha adoptado el valor

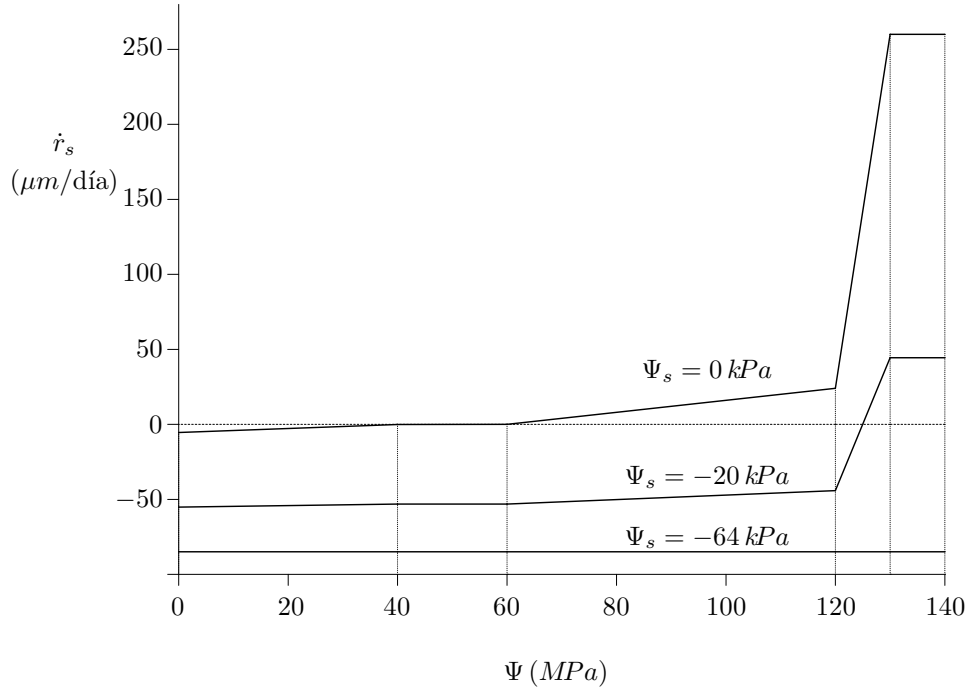


Figura 6.9: Relación entre el estímulo mecánico diario Ψ , el estímulo superficial Ψ_s y la velocidad de formación o reabsorción \dot{r} . Adaptado de Carpenter y Carter [26].

$\Psi^* = 100 \text{ MPa}$.

Por otro lado, los valores de Ψ en los puntos D y E de la fig. 6.8 ($\Psi = 120 \text{ MPa}$ y $\Psi = 130 \text{ MPa}$) son muy bajos para el hueso humano (Carpenter y Carter los usaban con buenos resultados en ratas). Dichos valores fueron tomados por estos autores suponiendo que debían ser menores que el límite de fluencia del hueso, que en el tejido cortical es de 153 MPa en compresión [117]. Sin embargo, Ψ no representa un estado tensional del tejido, sino un estímulo mecánico, que mayor el estado tensional con el número de ciclos (ver ec. (5.8)). Para $m = 4$ y 10000 ciclos de carga, las tensiones se multiplican por 10 para calcular el estímulo, por lo que $\Psi = 120 \text{ MPa}$ y $\Psi = 130 \text{ MPa}$ son relativamente bajos para estados límite como los que los puntos D y E representan. También parece conveniente modificar esos valores si el estímulo de equilibrio se sustituye por $\Psi^* = 100 \text{ MPa}$ y el ancho de la zona muerta se mantiene en un $\pm 20\%$ de Ψ^* (es decir entre $80 - 120 \text{ MPa}$). En esta tesis se han supuesto valores de 200 MPa y 400 MPa , respectivamente para los puntos D y E. Con todo ello, la curva de respuesta de remodelación, \dot{r} , frente al estímulo mecánico interno, Ψ , y superficial, Ψ_s , que se ha utilizado aquí es la que aparece en la fig. 6.10, siendo su ecuación

(Ψ_s en kPa y Ψ en MPa):

$$\dot{r} = \begin{cases} \frac{133}{128000} \Psi_s \Psi + \frac{199}{160} \Psi_s + 0.0665 \Psi - 5.4 & \Psi \in [0, 80] \\ \frac{1}{16000} \Psi_s \Psi + \frac{423}{320} \Psi_s + 0.004 \Psi - 0.4 & \Psi \in [80, 120] \\ \frac{299}{64000} \Psi_s \Psi + \frac{123}{160} \Psi_s + 0.299 \Psi - 35.8 & \Psi \in [120, 200] \\ \frac{59}{3200} \Psi_s \Psi - \frac{127}{64} \Psi_s + 1.18 \Psi - 212 & \Psi \in [200, 400] \\ \frac{345}{64} \Psi_s + 260 & \Psi > 400 \end{cases} \quad (6.47)$$

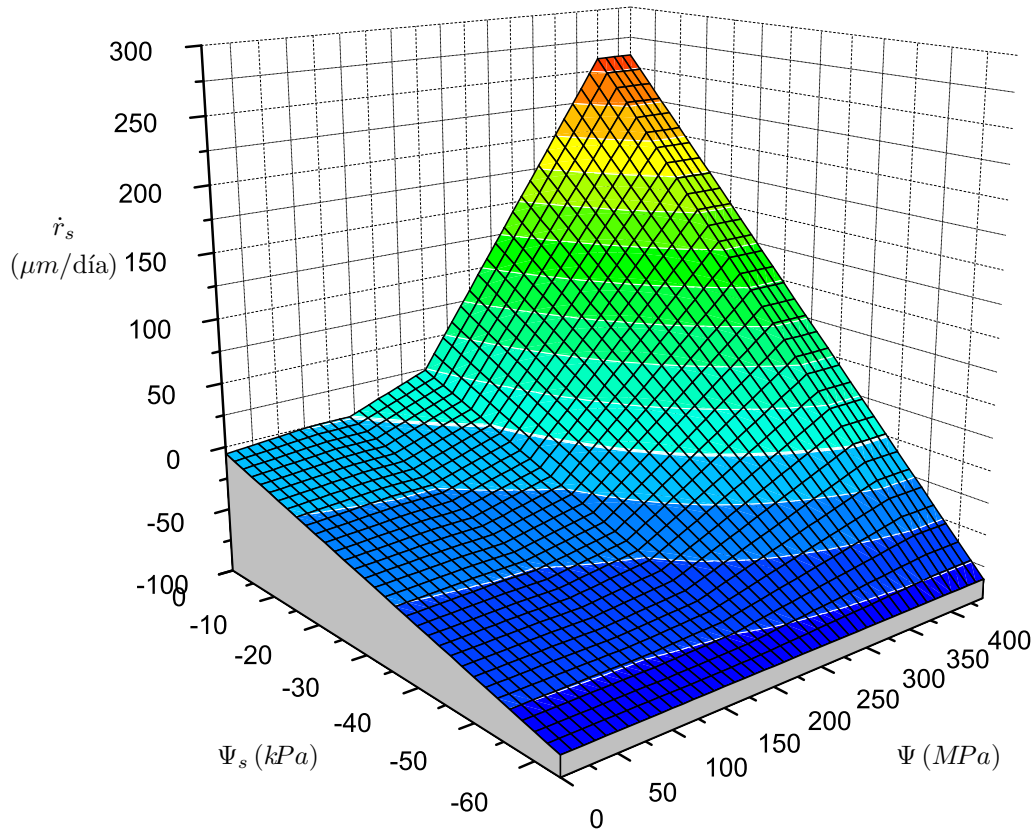


Figura 6.10: Ley de remodelación ósea externa propuesta en función del estímulo mecánico interno, Ψ , y superficial, Ψ_s .

Carpenter y Carter también contemplan la posibilidad de estímulos superficiales de tensión sobre el periosteo debido a la acción de los músculos en los puntos de inserción del hueso. Para ello realizan un proceso de interpolación lineal similar al realizado en el caso de compresión, pero para valores de $\Psi_s > 0$. Sin embargo, en el modelo propuesto en esta tesis no se contemplan casos de cargas de tensión en la superficie del periosteo debido a la

inserción de músculos, ya que el modelo de elementos finitos de la diáfisis del fémur está suficientemente alejada de dichos puntos. En el endosteo, por su parte, no se producen cargas de tensión en ningún caso.

6.4.2. Balances de materia en ROE

El proceso de ROE supone un cambio en la morfología del hueso y, por lo tanto, afecta a la forma en la que se deben realizar los balances de materia. En efecto, los balances formulados en la sección 6.3.3 se basaban en el hecho de que el volumen total del hueso, y por lo tanto de cada uno de los elementos finitos que conforman la malla, no variaban, por lo que dichos balances se simplificaban bastante. En este caso no es así, el volumen de los elementos puede variar porque se puede mover la superficie libre del hueso y los balances deben modificarse convenientemente.

Balance de masa ósea

En el modelo propuesto en esta tesis los elementos de la superficie libre del hueso (endosteo y periosteo) tienen un espesor muy pequeño en comparación con el resto de elementos interiores. De hecho son prácticamente elementos de tipo lámina. De esta manera se puede considerar que en estos elementos solo ocurre ROE, es decir, que los elementos sufren un desplazamiento de sus nodos, pero no ROI, ya que las BMUs no pueden llegar hasta la misma superficie del hueso.

En los elementos exteriores del hueso se forma o reabsorbe tejido según el signo de \dot{r} , que a su vez es función de Ψ y Ψ_s . En el caso de que se forme tejido, este tendrá las propiedades del osteoide, es decir, sin mineral, sin daño y con una porosidad igual a la porosidad mínima, es decir, la porosidad lacunocanalicular: $v_{b,F} = 1 - p_{lc}$, donde $v_{b,F}$ representa la fracción volumétrica del tejido formado por ROE. Por otro lado, en el caso de que se reabsorba tejido, este tendrá las propiedades del tejido existente en el lugar de remodelación, es decir, v_b , por lo que el nuevo balance de masa ósea será:

$$v_b(t + \Delta t) = \frac{v_b(t) V_t(t) + v_{b,F} \Delta V_F(t + \Delta t) - v_b(t) \Delta V_R(t + \Delta t)}{V_t(t) + \Delta V_F(t + \Delta t) - \Delta V_R(t + \Delta t)} \quad (6.48)$$

El primer término del numerador corresponde al volumen total de tejido que ya había en el instante t en el elemento de volumen V_t , es decir, dicho término es igual a $V_b(t)$. ΔV_F y ΔV_R son, respectivamente, los volúmenes que aparecen o desaparecen en el hueso (y en consecuencia en la malla de elementos finitos) por el movimiento de su superficie libre que

produce la ROE. No pueden ser distintos de cero simultáneamente, ya que en la ROE de un punto se produce solo reabsorción o solo formación, pero no ambas a la vez, como ocurre en ROI. En el denominador se actualiza el volumen total del elemento. El cálculo de ΔV_F y ΔV_R se realiza a partir de \dot{r}_s con el procedimiento descrito a continuación. Este procedimiento es válido solo para elementos finitos hexaédricos de 8 nodos e integración completa (8 puntos de integración), como por ejemplo el elemento C3D8 del programa comercial de elementos finitos *Abaqus FEA*®.

1. Sea un elemento exterior de la malla como el de la fig. 6.11a. Sus puntos de integración se agrupan por parejas formando una “columna”, de manera que en cada pareja haya un punto de integración exterior (de los que están próximos a la cara exterior del elemento) y un punto de integración interior. El volumen del elemento adscrito al punto interior se denomina V_1 , siendo V_2 el volumen adscrito al punto exterior (ver fig. 6.11a). Cada “columna” dentro del elemento se trata de la misma forma y de manera independiente.
2. Mediante la ley de remodelación anteriormente expuesta se calcula el valor de \dot{r}_s asociado al punto de integración exterior de cada columna. Este valor es el que se utiliza para calcular el volumen que aparece o desaparece de la superficie libre del hueso y que se denomina V_3 indistintamente para formación y reabsorción.

$$V_3 = A \dot{r}_s \quad (6.49)$$

donde A es la porción del área exterior del elemento asociada al punto de integración exterior de la columna.

3. El incremento o decremento de volumen total del elemento, V_3 , tendrá que repartirse entre los volúmenes adscritos a los puntos de integración interior y exterior, de tal manera que se mantenga la relación entre estos volúmenes antes y después de la ROE. Así, V_3 se añade (o quita en reabsorción) al volumen exterior y se calcula un nuevo volumen V_4 , que se añade (quita) al volumen interior y, por tanto, se quita (añade) al volumen exterior. Para que se mantenga la relación original de volúmenes:

- En formación, si $\dot{r}_s > 0$ (ver fig. 6.11c):

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{V_1 + V_4}{V_2 + V_3 - V_4} \quad \Rightarrow \quad V_4 = V_3 \frac{V_1}{V_1 + V_2} \quad (6.50)$$

- En reabsorción, si $\dot{r}_s < 0$ (ver fig. 6.11d):

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{V_1 - V_4}{V_2 - V_3 + V_4} \Rightarrow V_4 = V_3 \frac{V_1}{V_1 + V_2} \quad (6.51)$$

4. Después de este reparto, el volumen de elemento formado/reabsorbido en cada punto de integración que hay que utilizar en la ec. (6.48) será, por tanto:

	Formación	Reabsorción
P. Interior	$\Delta V_F = V_4$ $\Delta V_R = 0$	$\Delta V_F = 0$ $V_R = V_4$
P. Exterior	$\Delta V_F = V_3 - V_4$ $\Delta V_R = 0$	$V_F = 0$ $\Delta V_R = V_3 - V_4$

Balance de daño

En la capa de elementos exteriores, al tener esta una sección muy pequeña, se va a suponer que no va a haber acumulación de daño por fatiga. Cualquier microgrieta que surgiera en el tejido como consecuencia de sobrecargas se originará con toda probabilidad en el interior de la malla y no en la capa exterior, lo cual validaría dicha simplificación. Sin embargo, el daño sí que puede disminuir como consecuencia del proceso de remodelación. En efecto, si se produce reabsorción, se reabsorbe tanto tejido dañado como no dañado, por lo que el parámetro de daño no se modificaría. En cambio, si se produce formación, se tendría un volumen de tejido dañado que no ha variado, pero un volumen de tejido sin dañar que ha aumentado, por lo que el volumen de grietas se diluye en el tejido intacto recién formado y el parámetro de daño disminuiría.

Balance de mineral

El contenido de mineral de la capa de elementos exteriores también debe ser tratado con cautela, y habrá que distinguir de nuevo si se está en formación o en reabsorción a la hora de actualizar la variable $\bar{V}_F(t, i)$ (ver ecs. (6.43) y (6.44)) y la pila de mineralización:

- Si el punto de integración en cuestión experimenta formación, se puede suponer que el único tejido existente en dicho punto de integración es el que se acaba de depositar. Así la pila se actualiza de la siguiente forma:

$$\bar{V}_F(t + 1, 0) = V_F(t + \Delta t) \quad (6.52a)$$

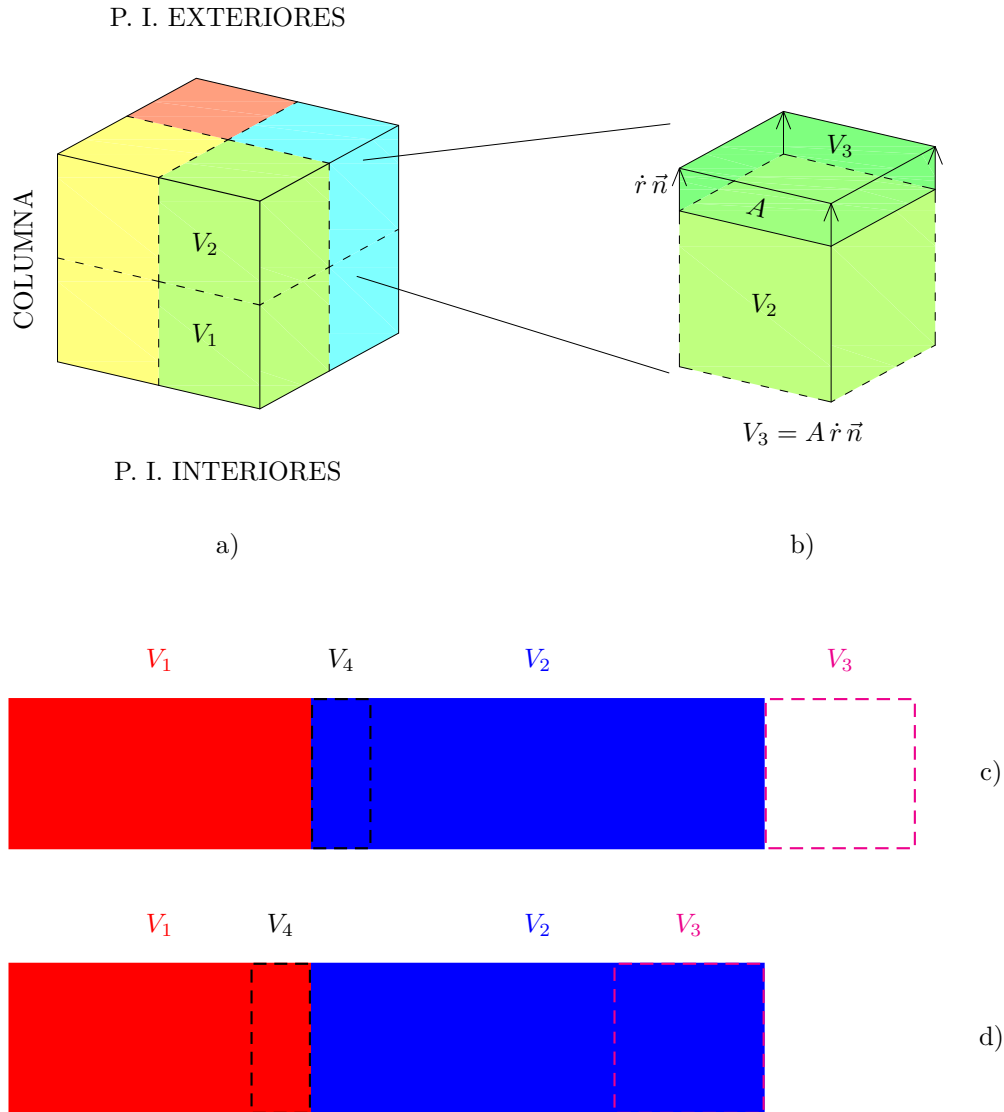


Figura 6.11: a) Elemento hexaédrico de 8 nodos y 8 puntos de integración, como los que conforman la capa exterior de la malla de elementos finitos. Cada “columna” de este elemento está compuesta por un punto de integración exterior y uno interior. b) Cálculo del volumen formado en el punto de integración exterior de una columna, V_3 . El caso de reabsorción sería análogo. c) Esquema del reparto del volumen V_3 formado o d) reabsorbido entre los dos puntos de integración de cada “columna”. Los volúmenes rojo y azul son los volúmenes adscritos inicialmente a los puntos de integración de la columna. Estos volúmenes serían iguales solo en el caso de un elemento paralelepípedo.

$$\bar{V}_F(t+1, i+1) = 0 \quad \forall i \geq 0 \quad (6.52b)$$

Esto quiere decir que en formación los elementos exteriores modelan la capa de tejido formado ese día, lo cuál solo tiene sentido si esos elementos tienen un espesor muy pequeño.

- Por el contrario, si el punto de integración sufre reabsorción, el tejido eliminado descubre una capa de tejido formado anteriormente, que ya se está teniendo en cuenta en la pila de mineralización. Además, si se reabsorbe no se forma tejido ese día, por ser ambos procesos excluyentes en ROE. Por tanto, en la nueva posición del punto de integración:

$$\bar{V}_F(t+1, 0) = 0 \quad (6.53a)$$

$$\bar{V}_F(t+1, i+1) = \bar{V}_F(t, i) - V_R(t + \Delta t) \frac{\bar{V}_F(t, i)}{V_b(t)} \quad \forall i \geq 0 \quad (6.53b)$$

6.4.3. Remallado y mapeado de las variables

Una vez que las capas de nodos exteriores se han desplazado, es necesario realizar un remallado de toda la malla de EF para evitar que los elementos se deformen. Para ello se sigue un proceso en el cual se mantiene la relación de aspecto entre los elementos interiores y los que conforman las capas exteriores del endosteo y periosteo, que como ya se ha comentado necesitan tener un espesor muy pequeño.

Sin embargo, al cambiar la malla de EF, los valores de las variables elementales deben ser modificados convenientemente. En efecto, la solución elemental obtenida en la integración numérica se circumscribe a la posición de los puntos de Gauss en la malla antigua. Para obtener dicha solución en los nuevos puntos de integración se deben proyectar las variables internas de interés desde los puntos de integración antiguos a los nuevos, siguiendo un proceso similar al efectuado en la sección 5.5.2 para la proyección de \dot{r} desde los puntos de Gauss a los nodos exteriores.

6.5. Aplicación del modelo de ROIE a la diáfisis de un fémur humano

Una serie de simulaciones numéricas han sido realizadas con el objetivo de validar el modelo combinado de ROIE propuesto en este capítulo. En el capítulo 5 se puso de mani-

fiesto la incapacidad de los modelos fenomenológicos allí propuestos para simular el proceso de remodelación ósea interna y externa correctamente. Los modelos isótropo y anisótropo que se vieron eran incapaces de llegar a un equilibrio de remodelación si no se incluía la acomodación celular al modelo. Y aún en el caso de incluirla, se observó que, aunque el proceso de remodelación interna era simulado convenientemente, la remodelación ósea externa presentaba una mala estimación del proceso. En efecto, el modelo simulaba la formación de tejido en las superficies del periosteo y endosteo, aún cuando la geometría inicial de la malla de elementos finitos era la real de un fémur humano. Por tanto se pretende validar el modelo aquí propuesto mediante la simulación del proceso de remodelación ósea interna y externa, debiéndose conseguir que:

1. Se alcance un equilibrio tanto en la remodelación ósea interna como en la externa.
2. La distribución de las variables internas en la malla de EF se ajuste a la realidad.
3. La geometría final que se alcance tras el proceso de remodelación ósea externa sea la de un fémur real, tanto en el endosteo como en el periosteo.

Una vez validado el modelo aquí propuesto se estará en condiciones de aplicarlo a casos más complejos, como el de la remodelación de un callo óseo de fractura, capítulo 7, a partir de una solución en equilibrio y con la geometría real del hueso.

El modelo de ROIE se implementó en una subrutina de usuario de *Abaqus FEA*® (UMAT) y se aplicó sobre una malla de elementos finitos de la diáfisis de un fémur humano. Esta malla fue adaptada de un trabajo anterior [177]. En ese trabajo se discretizó el fémur derecho de un individuo varón de 26 años, sin patologías ni deformaciones, partiendo de las imágenes de un TAC. Dicha malla constaba de 339168 elementos tetraédricos de tipo C3D4 y 64757 nodos. De esta malla se seleccionó una porción de la diáfisis, se remalló y se preparó para las simulaciones siguiendo el siguiente procedimiento.

1. Del fémur completo se seleccionó una porción de la parte central de la diáfisis, de aproximadamente 130 mm de longitud. A partir de la posición de los nodos exteriores de la malla original se reconstruyó la superficie exterior, el periosteo de esa parte de la diáfisis.
2. La malla original era compacta, es decir, no modelaba el canal medular como un hueco. Este se creó definiendo, de forma más o menos arbitraria, la superficie del endosteo, de sección circular y aproximadamente concéntrica con el periosteo. El diámetro del

endosteo se eligió intencionalmente más pequeño que en la realidad para tratar de simular su aparición con el modelo de ROE propuesto.

3. El volumen cuasi-cilíndrico encerrado por el endosteo, el periosteo y las secciones transversales donde se cortó la diáfisis se discretizó con una malla regular de hexaedros. En la fig. 6.12 se puede observar cómo, a partir de la malla de tetraedros del fémur completo, se seleccionó la parte de la diáfisis, se discretizó y se remalló para obtener la malla de EF hexaédricos utilizada en este capítulo, incluida la superficie del endosteo que conforma el canal medular. Así mismo, en dicha figura se puede observar el pequeño espesor de las capas externas del hueso, tanto en el endosteo como en el periosteo, donde se implementa únicamente el modelo de ROE. El modelo resultante tiene 7600 elementos de tipo C3D8 y 8580 nodos.

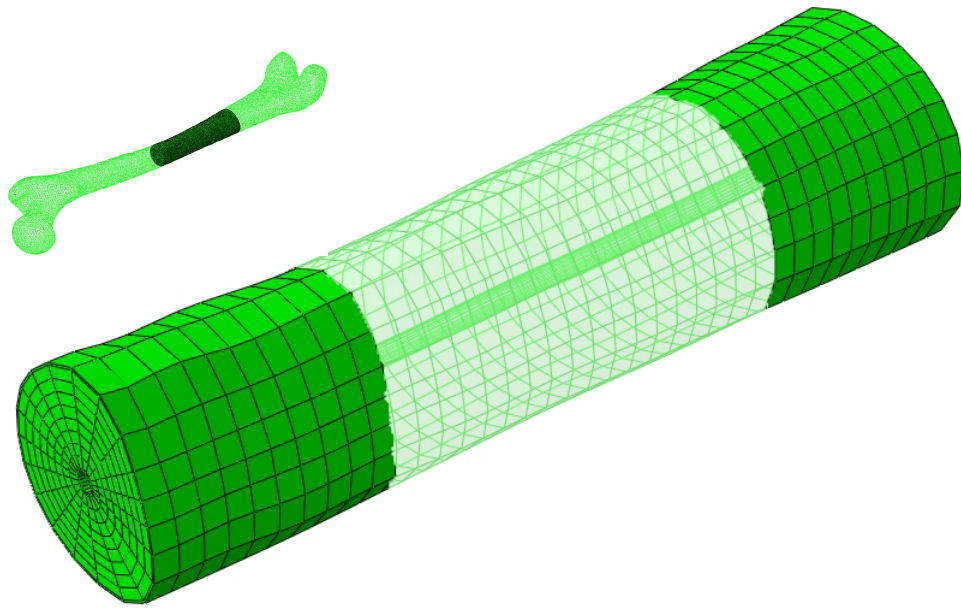


Figura 6.12: Malla de EF hexaédricos de la diáfisis de un fémur humano utilizada en este capítulo.

4. Las tensiones que se obtuvieron en el modelo original en las secciones transversales de corte de la diáfisis se aplican al nuevo modelo mediante un sistema de cargas nodales equivalente. Esas tensiones son las que provocan las fuerzas musculares y de reacción en las articulaciones y fueron estimadas en un trabajo anterior [177] para el individuo en cuestión. Sobre el trozo de diáfisis modelado no se inserta ningún músculo y, por tanto,

esas son todas las cargas aplicadas al modelo de diáfisis de este capítulo. Las cargas que los músculos producen en la superficie del hueso son computadas directamente para el cálculo del estímulo mecánico superficial, Ψ_s , que es una variable interna, y no como un estado de carga a contemplar en el modelo de EF.

5. Se ha partido del modelo desarrollado en un trabajo anterior [177] donde se estimó la densidad del hueso de este fémur, que se ha proyectado (siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la sección 5.5.2 para la proyección de \dot{r}) a los puntos de integración de la nueva malla.
6. Además de esta densidad inicial se inicializaron el resto de variables de estado que no eran contempladas en el modelo original (contenido de mineral y daño). Para el contenido de mineral se supuso una fracción de ceniza inicial α_0 uniforme en toda la diáfisis, así como un daño inicial d_0 también uniforme.
7. Aplicando el sistema de cargas nodales en los extremos de la diáfisis se simularon 1000 días de ROI (simulación 1000ROI) sin considerar la ROE. Con ello se pretendía conseguir un estado de equilibrio de remodelación del que partieran las simulaciones de ROIE, pero con una cierta distribución de α y daño más próxima a la realidad que la uniforme supuesta inicialmente. También se esperaba que la distribución de densidad no cambiara mucho en esta simulación, puesto que se partía de una distribución inicial parecida a la real. Así ocurrió en términos generales. Sin embargo hay que tener en cuenta que el modelo de ROI usado en este capítulo es diferente al usado en el trabajo del cual se toma dicha distribución de densidad [177], que es el modelo de ROI anisótropo basado en la Mecánica del Daño (ver sección 5.4). Este hecho, y en particular que el modelo de comportamiento mecánico del hueso es diferente (isótropo frente a anisótropo y con diferente correlación entre la densidad y el módulo de Young), hace que la distribución de densidad ósea necesaria para tener la misma rigidez sea ligeramente distinta.
8. Una vez alcanzado el equilibrio de ROI se simularon otros 9000 días de ROIE (simulación denominada 9000ROIEE) con el fin de simular la formación de un canal medular de dimensiones más parecidas a la real por ROE. Solo se permitió el movimiento por ROE en la superficie del endosteo, siendo en este caso el estímulo superficial $\Psi_s = 0 \text{ kPa}$ al no haber ningún músculo actuando sobre su superficie. La presión ejercida por la médula ósea en el endosteo se ha supuesto despreciable. Los 9000 días simulados fueron suficientes para alcanzar un equilibrio de ROE en la superficie del endosteo.

9. En el caso del periosteo, su geometría inicial corresponde a la de un fémur real, por lo que no debería cambiar por ROE. Por ello no se permitió el desplazamiento de esa superficie durante la simulación anterior. Igualmente, se puede calcular el valor del estímulo superficial necesario para obtener $\dot{r} = 0$ en toda la superficie del periosteo, Ψ_{sn} . Este estímulo superficial de equilibrio es función del estímulo mecánico local, Ψ , y, por tanto, puede variar a lo largo del periosteo. Se puede calcular fácilmente de la ec. (6.47), conociendo el valor de Ψ en la superficie del periosteo e imponiendo la condición $\dot{r} = 0$.
10. A continuación se simularon otros 1000 días de ROIE permitiendo ahora la ROE tanto en el endosteo como en el periosteo (simulación denominada 1000ROIEEP). La carga superficial en el endosteo, $\Psi_{s,endosteo}$, siguió siendo nula en esta simulación, mientras que en el periosteo se impuso el estímulo superficial calculado en la simulación 9000ROIEE, $\Psi_{s,periosteo} = \Psi_{sn}$. Esta simulación 1000ROIEEP sirvió para comprobar que efectivamente la carga superficial aplicada no mueve la superficie del periosteo cuando se permite en el modelo la ROE libre del endosteo y el periosteo. Se tiene así una situación de equilibrio de remodelación tanto interna como externa en todo el trozo de la diáfisis.

6.5.1. Resultados

A continuación se presentan los resultados de las simulaciones anteriormente descritas. En concreto, se analiza la evolución temporal de las variables de estado del modelo: la fracción volumétrica de tejido v_b , la fracción de ceniza α y el daño acumulado d para las simulaciones de remodelación ósea interna (1000ROI), de remodelación ósea interna y externa sólo en el endosteo (9000ROIEE) y de remodelación ósea interna y externa tanto en el endosteo como en el periosteo (1000ROIEEP).

Por su parte, en la tabla 6.1 se muestran los valores tomados para los distintos parámetros del modelo mecanobiológico.

6.5.2. Simulación 1000ROI

En las figuras 6.13, 6.14 y 6.15 se muestra la evolución temporal de las variables de estado del modelo: fracción volumétrica de tejido, v_b ; fracción de ceniza, α ; y daño, d , respectivamente. Lo que se muestra en esas figuras son ciertas secciones transversales, escogidas en la diáfisis para analizar la distribución de las variables de estado a lo largo del hueso.

Parámetro		Valor
m	Exponente de la ecuación del estímulo	4^a
n	Número de ciclos diarios de cada actividad	3000^b
d_0	Daño inicial	0.001
f_{bio}	Parámetro biológico	0.005^c
a	Exponente de la ecuación de la señal inhibitoria s	10^d
$f_{bb,max}$	<i>Focal bone balance</i> máximo	1.1^e
$f_{bb,min}$	<i>Focal bone balance</i> mínimo	0.9^e
f_{bb}^*	<i>Focal bone balance</i> normal	1.0^d
$\xi_0^* (\frac{ciclos \frac{1}{4} mm}{mm})$	Estímulo de equilibrio inicial de la curva de f_{bb}	0.0025^d
$\varphi (\text{días}^{-1})$	Parámetro de velocidad de acomodación celular	0.002^e
$T_F (\text{días})$	Período de formación de la BMU	64^f
$T_I (\text{días})$	Período de inversión de la BMU	8^f
$T_R (\text{días})$	Período de reabsorción de la BMU	24^f
$\sigma (\text{días})$	Vida media de la BMU	100^g
$\nu_{BMU} (\frac{mm}{días})$	Velocidad media de avance de la BMU	0.04^h
$\Psi^* (\frac{MPa}{días})$	Estímulo mecánico de equilibrio	100^b
$\Psi_D (\frac{MPa}{días})$	Estímulo mecánico del punto D (fig. 6.8)	200
$\Psi_E (\frac{MPa}{días})$	Estímulo mecánico del punto E (fig. 6.8)	400
α_0	Fracción de ceniza inicial supuesta al principio de 1000ROI	0.63
α_{prim}	Fracción de ceniza al final de la fase de mineralización primaria	0.45^i
α_{max}	Fracción de ceniza al final de la mineralización	0.7^i
$\kappa (\text{días}^{-1})$	Parámetro de velocidad de mineralización	0.0009^i
$T_{Res} (\text{días})$	Tiempo de residencia del modelo de mineralización	4000^j
$T_{mt} (\text{días})$	Tiempo de retraso en el comienzo de la mineralización	12^k
$T_{prim} (\text{días})$	Duración de la fase de mineralización primaria	10^j

Tabla 6.1: Valores asignados a los distintos parámetros del modelo mecanobiológico. ^a Whalen y Carter [237], ^b Ojeda [177], ^c Hernandez y cols. [95], ^d García-Aznar y cols. [76], ^e Martínez-Reina [149], ^f Hazelwood y cols. [90], ^g Parfitt y cols. [180], ^h Jaworski y Lok [113], ⁱ Hernandez y cols. [96], ^j Martínez-Reina y cols. [151], ^k Parfitt [179].

Se puede observar que la fracción volumétrica de tejido, v_b , apenas sufre cambios durante esta simulación, como ya se adelantó, manteniéndose la zona del endosteo muy porosa (fig. 6.13). En cuanto a la fracción de ceniza α se aprecia que, partiendo de una distribución uniforme, se llega a una situación de equilibrio con un α promedio en la diáfisis en torno a 0.65 (fig. 6.14). α es especialmente elevada en el periosteo donde predomina la formación sobre la reabsorción por el elevado estímulo. La evolución del daño d es prácticamente constante en toda la simulación (fig. 6.15). Solo aparece una zona de tejido un poco más dañado en las primeras capas del periosteo cerca del extremo proximal de la diáfisis, posiblemente debido a que en dicha zona existen niveles de tensión más altos que en el resto de la malla (cargas de flexión). Aún así, se puede comprobar que el parámetro de daño se mantiene controlado y relativamente bajo en todo momento, con un valor promedio de 0.0005, mientras que en dicha zona se alcanzan picos de hasta 0.005 como máximo.

6.5.3. Simulación 9000ROIEE

Una vez concluida la etapa de ROI, y a la vista de que se ha llegado a un equilibrio de remodelación, se procede a la simulación de la ROE solo en el endosteo. En las figuras 6.16, 6.17 y 6.18 se muestra la evolución temporal de las variables de estado del modelo para esta simulación: fracción volumétrica de tejido, v_b ; fracción de ceniza, α ; y daño, d , respectivamente.

Como puede apreciarse en todas las figuras, esta simulación se caracteriza por una paulatina reabsorción de la parte central de la sección (endosteo) por ROE. Esta zona no es útil desde el punto de vista resistente, pues no soporta apenas carga cuando el fémur se somete a flexión (su principal modo de carga). Un estímulo mecánico pequeño como el que tiene esa zona hace que aumente la porosidad por ROI (como se vio en la simulación 1000ROI, ver fig. 6.13). Pero si se implementa un modelo de ROE, esta reabsorción se simula de manera más realista. Efectivamente, en lugar de obtenerse elementos de densidad nula o prácticamente nula, la superficie del endosteo se retrae, disminuyendo así el área transversal de la sección.

El contenido mineral experimenta cambios principalmente en los primeros días, cuando se producen los principales cambios en la sección por ROE del endosteo. Después se alcanza una situación de equilibrio y la actividad remodelatoria baja su intensidad. Eso se traduce en una relativa constancia en las distribuciones de α y d , que sigue siendo relativamente bajo en toda la sección (fig. 6.18). La simulación se prolongó durante 9000 días para asegurar la convergencia de los resultados y que se alcanzara un equilibrio de remodelación (interna y externa), pero este se alcanzó mucho antes, en torno a los 5000 días.

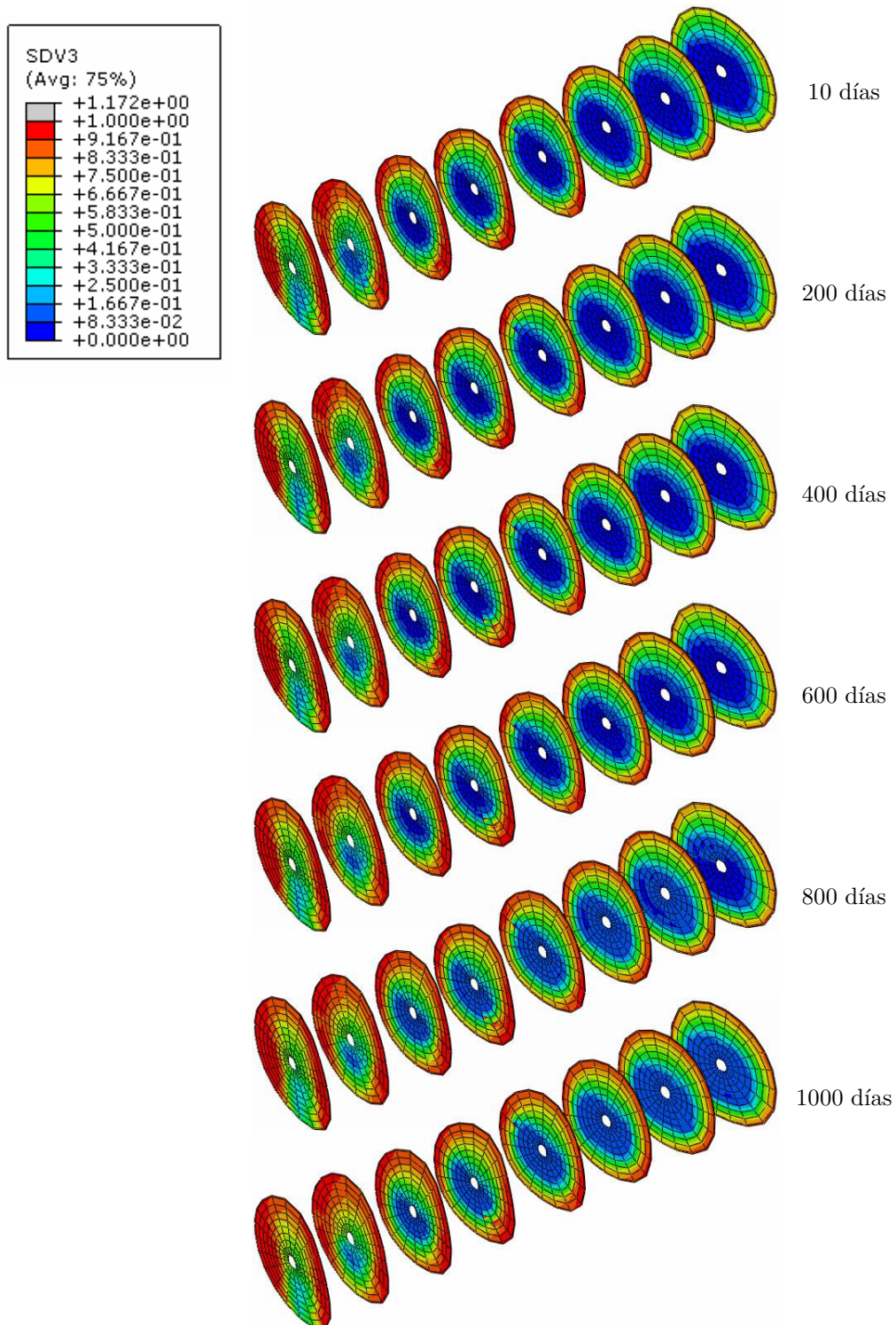


Figura 6.13: Evolución de la fracción de tejido v_b en la simulación 1000ROI.

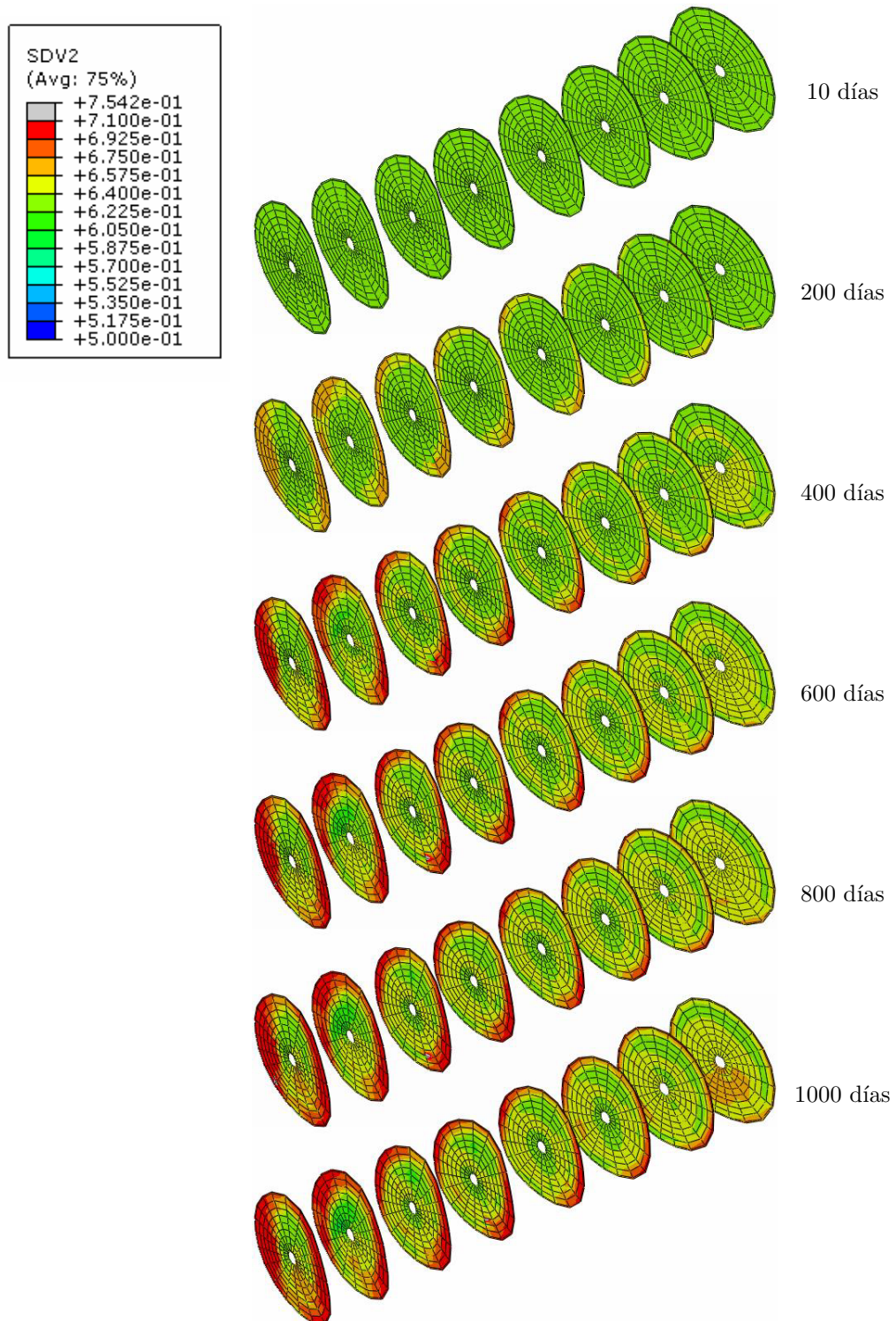


Figura 6.14: Evolución de la fracción de ceniza α en la simulación 1000ROI.

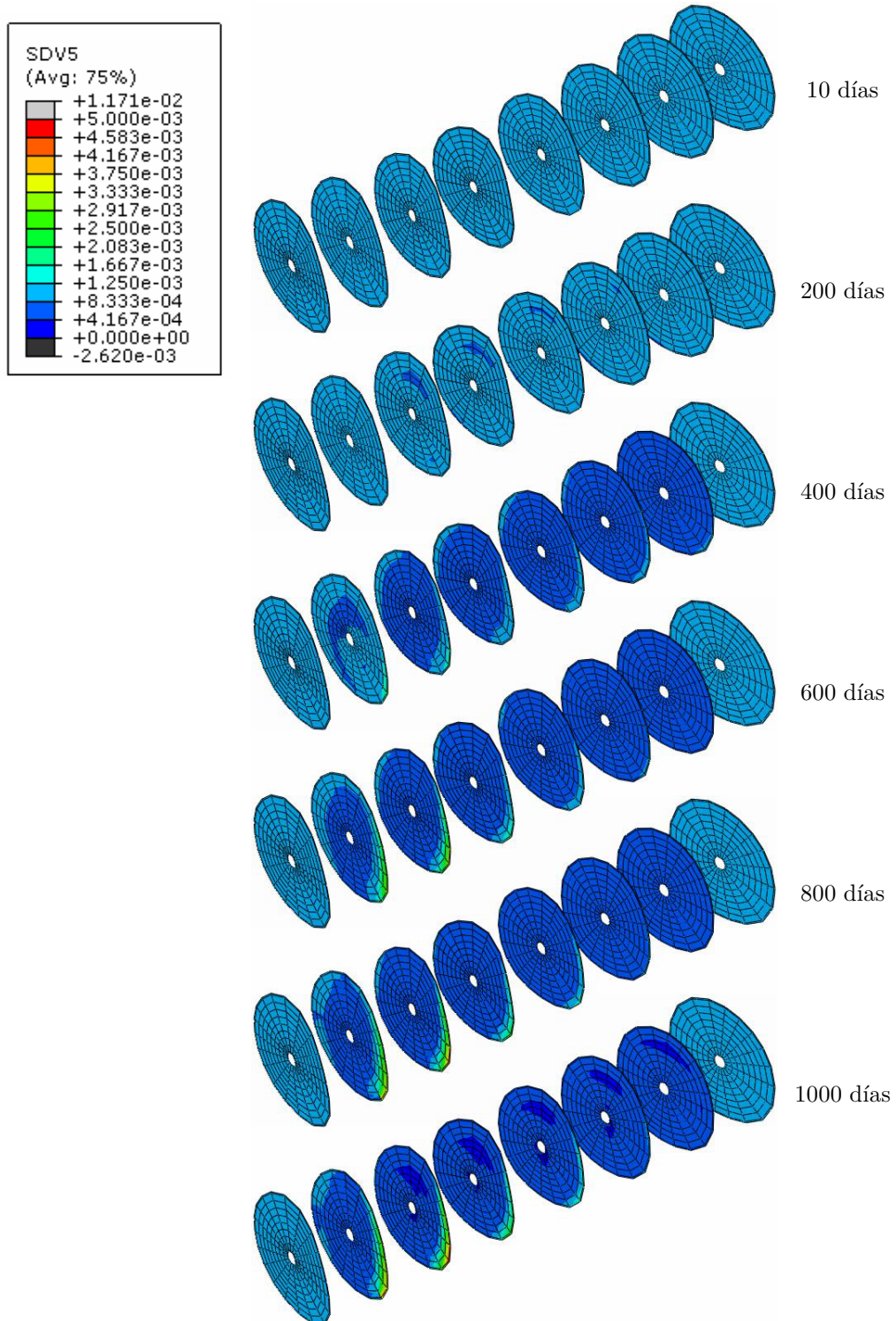


Figura 6.15: Evolución del daño d en la simulación 1000ROI.

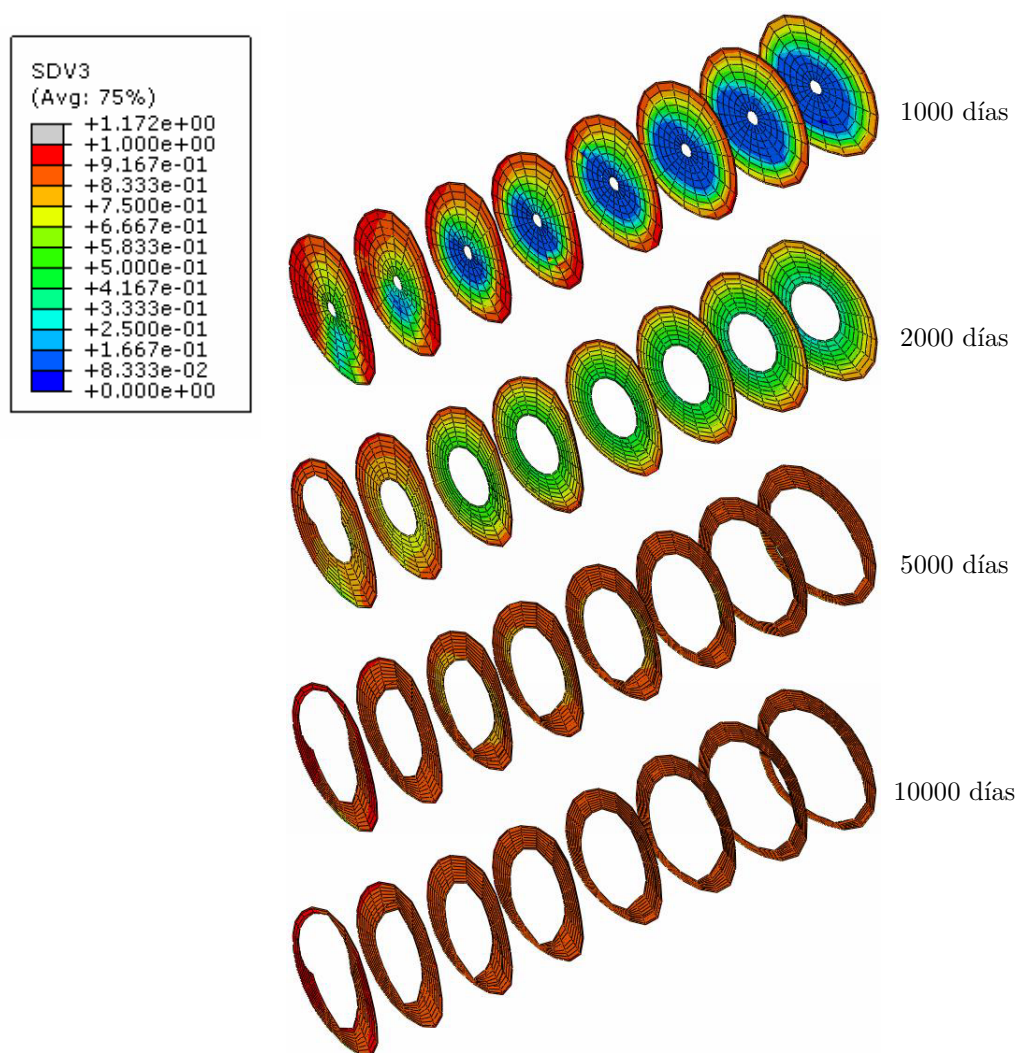


Figura 6.16: Evolución de la fracción de tejido v_b en la simulación 9000ROIEE.

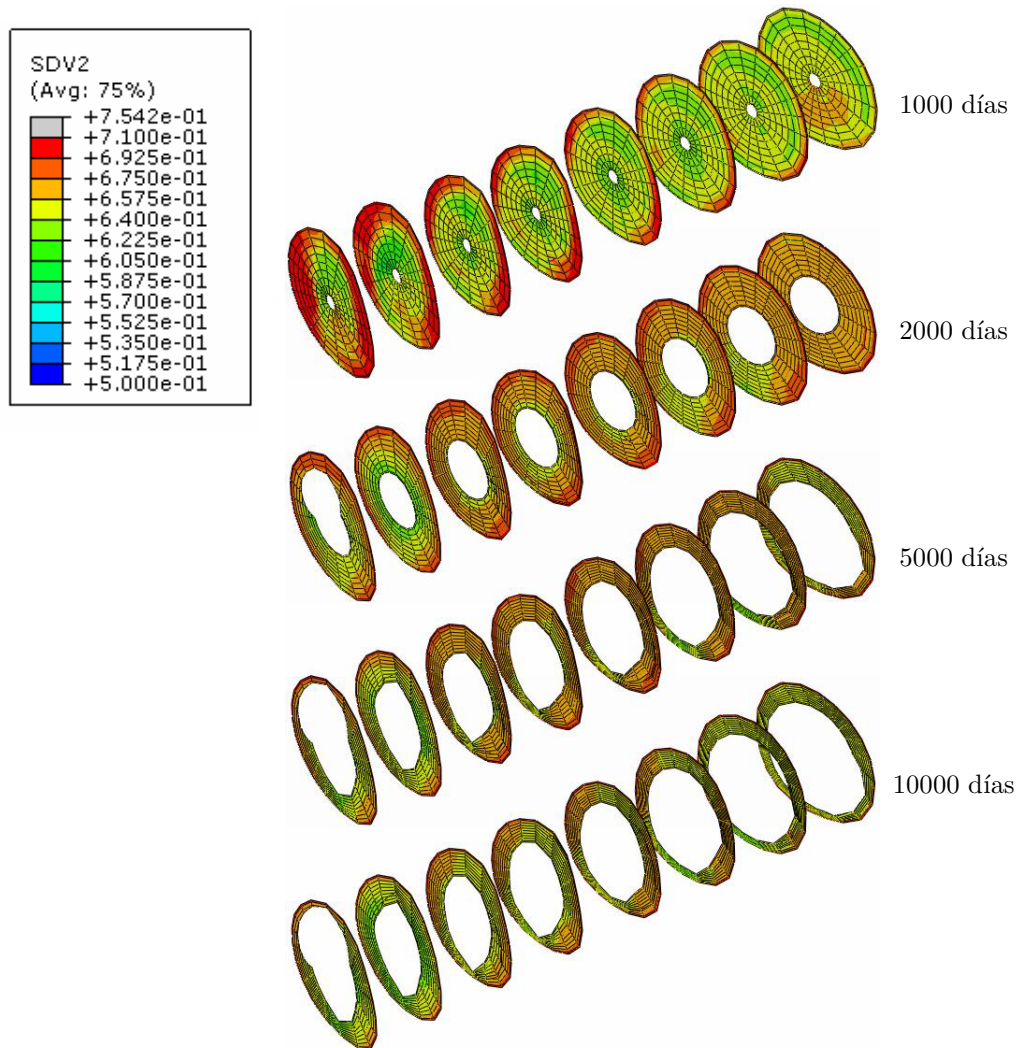
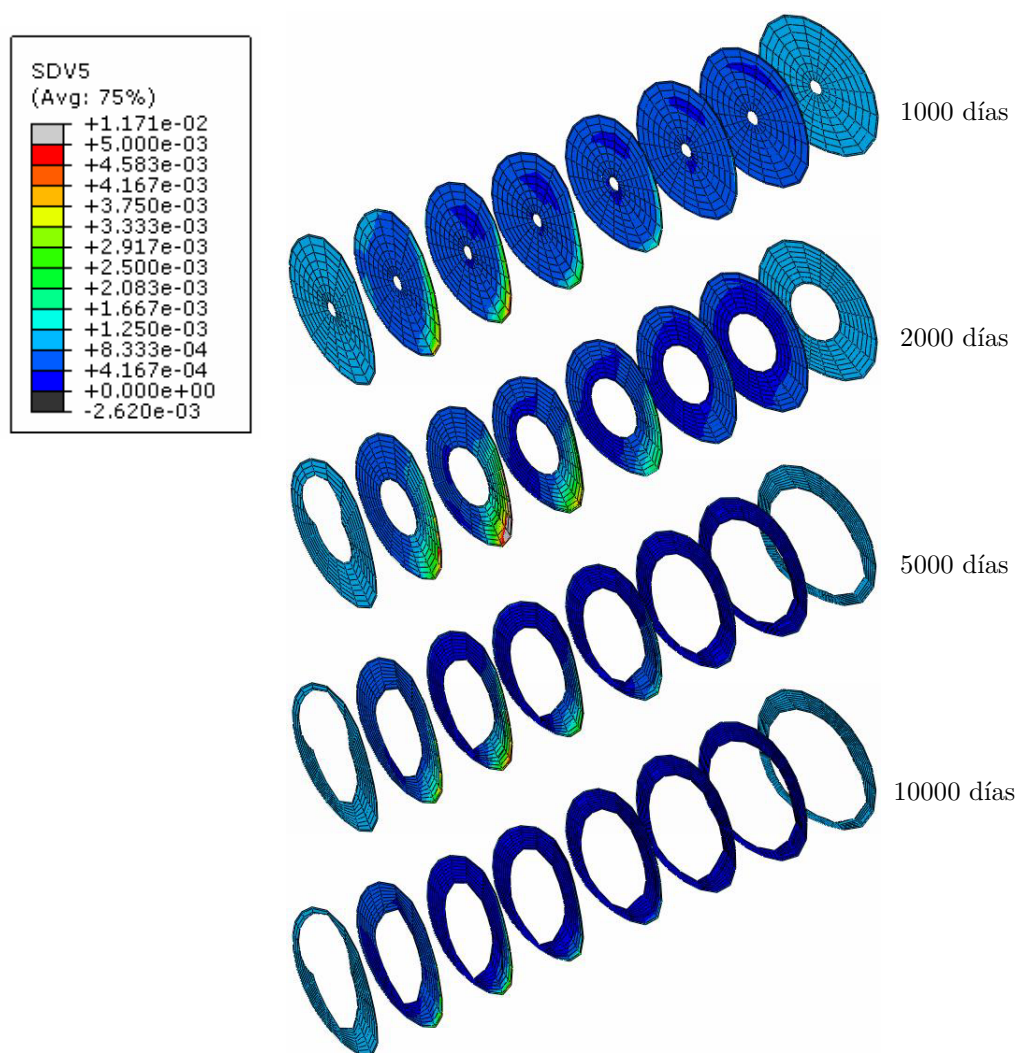


Figura 6.17: Evolución de la fracción de ceniza α en la simulación 9000ROIEE.

Figura 6.18: Evolución del daño d en la simulación 9000ROIEE.

A lo largo de esta simulación 9000ROIEE se ha estimado el estímulo superficial Ψ_{sn} , que sería necesario aplicar en cada punto del periosteo para que este no se moviera por ROE. En la fig. 6.19 se muestra la evolución de esta variable en una serie de puntos repartidos por toda la diáfisis. En ella se observan dos cosas: que Ψ_{sn} depende de la posición en el periosteo y que, tras una variación inicial notable, el valor de Ψ_{sn} tiende a estabilizarse para todos los puntos. La distribución de Ψ_{sn} obtenida al final de los 9000 días simulados es la que se usa en la siguiente simulación.

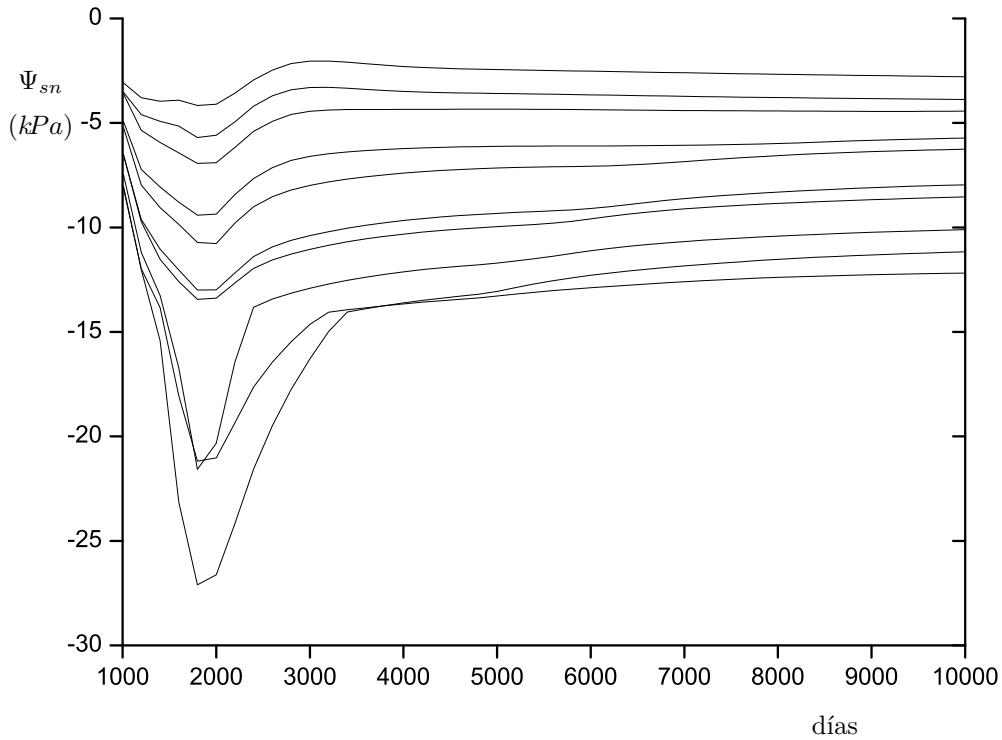


Figura 6.19: Evolución del estímulo superficial necesario para que el periosteo no se desplace por ROE, Ψ_{sn} , en distintos puntos repartidos por la diáfisis. Dicha variable es calculada a lo largo de la simulación 9000ROIEE.

Que Ψ_{sn} varía a lo largo del periosteo queda aún más claro en la fig. 6.20. En ella se representa la distribución de Ψ_{sn} en la superficie exterior del hueso al final de la simulación 9000ROIEE. El rango de Ψ_{sn} representado es relativamente estrecho, es decir, el estímulo superficial de equilibrio es prácticamente uniforme. No obstante, merece la pena hacer algunos comentarios sobre esta distribución.

Lo primero que hay que indicar es que $\Psi_{sn} < 0$ en todo el trozo de diáfisis modelado.

Esto quiere decir que el periosteo mantiene su geometría exterior, si se aplica una leve presión sobre él. Si se tirara del periosteo ($\Psi_s > 0$) o incluso si se comprimiera menos, el modelo prediría, invariablemente, un movimiento hacia fuera del hueso (\dot{r}) y con ello un engrosamiento de la sección del fémur.

La compresión necesaria para que no cambie la geometría del fémur, la ejercen los músculos de la pierna al contraerse. De hecho, lo que se hace con esta simulación es estimar de manera inversa la acción de los músculos sobre el fémur. Así, en lugar de aplicar dicha compresión muscular como una carga externa sobre el modelo de EF, se aplica directamente sobre el fémur el estímulo superficial de equilibrio.

Si se observa la distribución de la fig. 6.20, se puede apreciar que en el extremo distal de la diáfisis, los valores de Ψ_{sn} son prácticamente nulos. Esto concordaría con el hecho de que en dicho extremo del fémur, más próximo a la articulación de la rodilla, la compresión ejercida sobre el hueso es relativamente baja cuando se contrae el músculo, por ser menor la sección de los músculos en esa zona. Al avanzar por la diáfisis en sentido proximal, los valores de Ψ_{sn} aumentan, como lo hace la sección de los músculos. Dicho de otra forma, la parte del hueso que necesita una mayor compresión para no sufrir cambios en su geometría es precisamente aquella que se comprime más durante la contracción muscular, por coincidir con una mayor sección de los músculos.

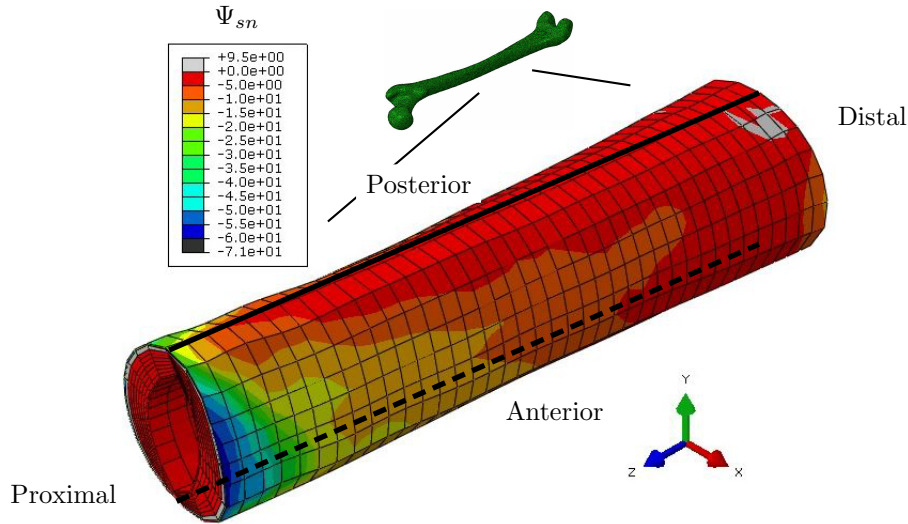


Figura 6.20: Distribución de Ψ_{sn} (kPa) a lo largo del periosteo.

En la fig. 6.20 también se observa cómo en la zona posterior del periosteo (en la anterior también ocurre aunque no se aprecie) la compresión necesaria para el equilibrio de ROE

es prácticamente nula. En el caso de la cara posterior del fémur esto se podría explicar analizando los músculos que están en contacto directo con el hueso en esa zona de la diáfisis (ver fig. 6.21a). Estos músculos son el vasto medial y el vasto intermedio y precisamente en la cara posterior es donde se produce la transición entre ellos, por lo que, probablemente, la compresión ejercida durante sus contracciones sea casi nula. En la cara anterior no se puede decir lo mismo, pues la transición entre los músculos se produce en un plano que forma unos 60° con el plano sagital (fig. 6.21b).

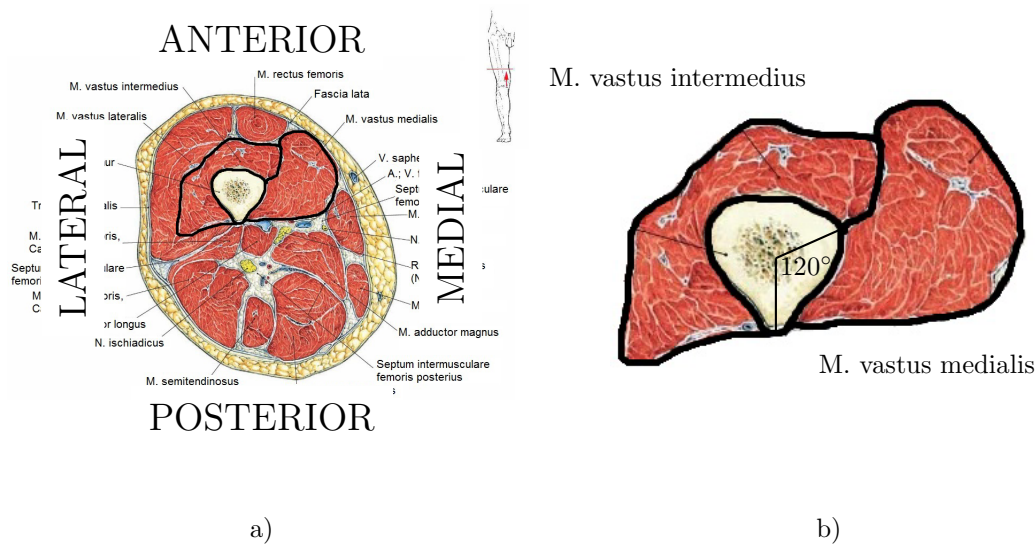


Figura 6.21: a) Sección de la pierna derecha de un hombre adulto a nivel diafisario. b) Detalle del fémur junto con los dos músculos que lo rodean en la zona de estudio: vasto intermedio y vasto medial. Se puede observar que la zona de contacto entre el fémur y el primero de ellos es de aproximadamente 240° , mientras que en el segundo es de aproximadamente 120° . Adaptado de [185].

6.5.4. Simulación 1000ROIEEP

Por último, tras alcanzarse un equilibrio en la ROE del endosteo y de la variable Ψ_{sn} en el periosteo, se ha realizado una simulación para corroborar que si se aplica en el periosteo el estímulo superficial de equilibrio, $\Psi_s = \Psi_{sn}$, la superficie del mismo no se desplaza cuando se permite la ROE del endosteo y el periosteo conjuntamente y que, por tanto, se ha alcanzado una situación de equilibrio de ROIE. Conviene recordar que en la simulación donde se estimó Ψ_{sn} no se permitía la ROE del periosteo. Por ello, se hace necesario comprobar que una ligera

perturbación de la forma de esta superficie no afecta al valor de Ψ_{sn} , de manera que haga al modelo inestable, apartándolo del equilibrio de remodelación. De una simple observación de las figuras 6.22-6.24 se comprueba que, efectivamente, ese equilibrio se ha alcanzado: en las variables de estado de ROI y en la geometría de la sección.

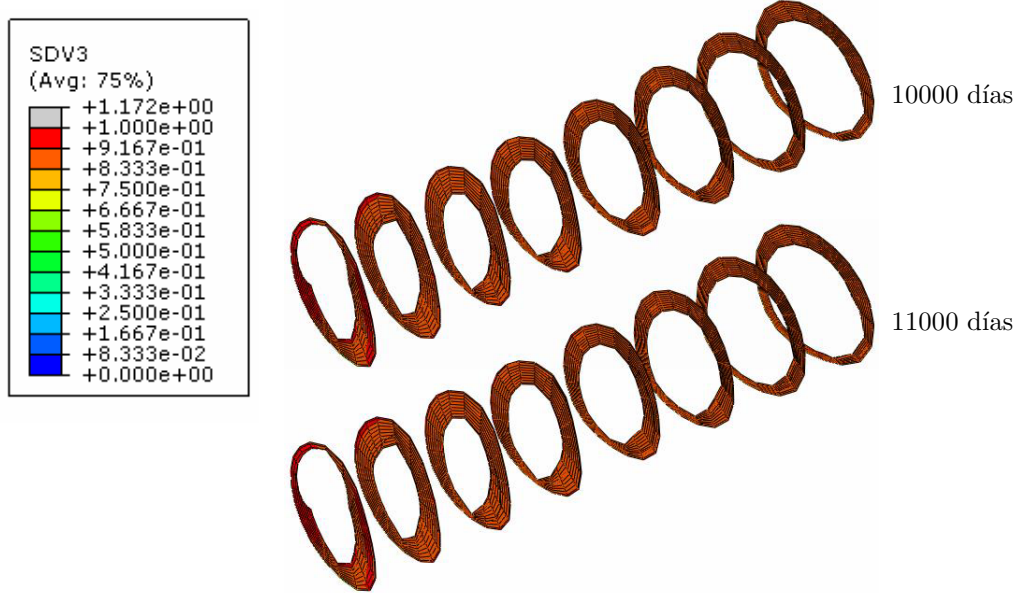


Figura 6.22: Evolución de la fracción de tejido v_b en la simulación 1000ROIEEP.

6.5.5. Evolución temporal de la sección de la diáfisis

A modo de resumen se analiza aquí la ROE que sufren las superficies del periosteo y el endosteo en el conjunto de las tres simulaciones realizadas (1000ROI + 9000ROIEE + 1000ROIEEP). En la fig. 6.25 se muestra la evolución temporal de la superficie de endosteo y periosteo en 5 secciones escogidas a lo largo de la diáfisis del fémur. Cada salto en el contorno se corresponde con 500 días de simulación, comenzando desde el contorno azul, correspondiente a la situación inicial, hasta el contorno rojo al final de la simulación 1000ROIEEP.

Para ver más claramente la convergencia de los resultados se ha representado en la fig. 6.26 la evolución del área transversal del canal medular en las 5 secciones anteriores. En la primera parte de la simulación (1000ROI) no hay cambios porque no se permite la ROE. Se aprecia claramente cómo, en efecto, se alcanza la convergencia de ROE en el endosteo, durante la fase 9000ROIEE, siendo despreciables los cambios en la última parte de la simulación.

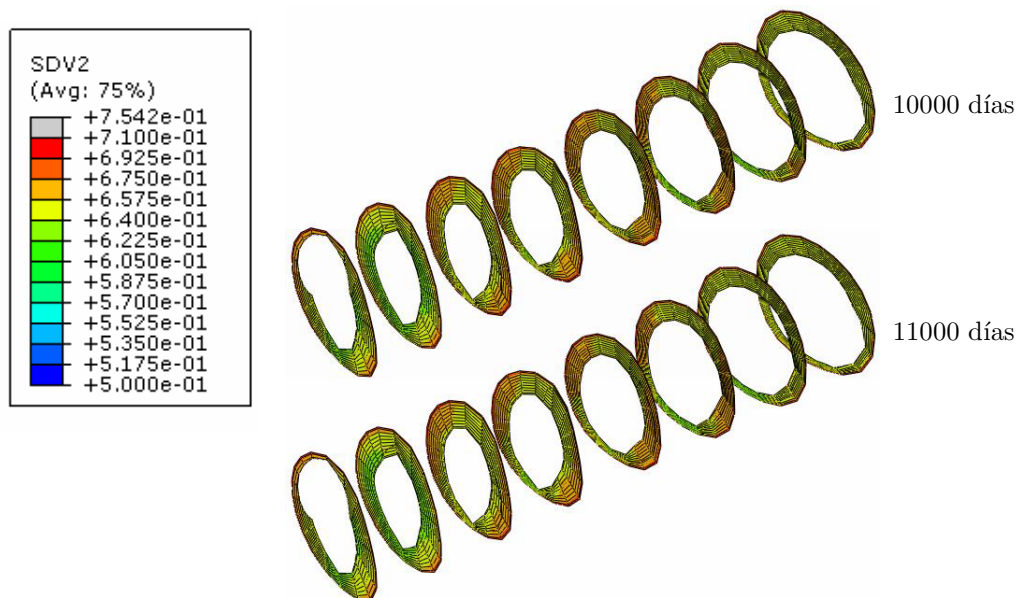


Figura 6.23: Evolución de la fracción de ceniza α en la simulación 1000ROIEEP.

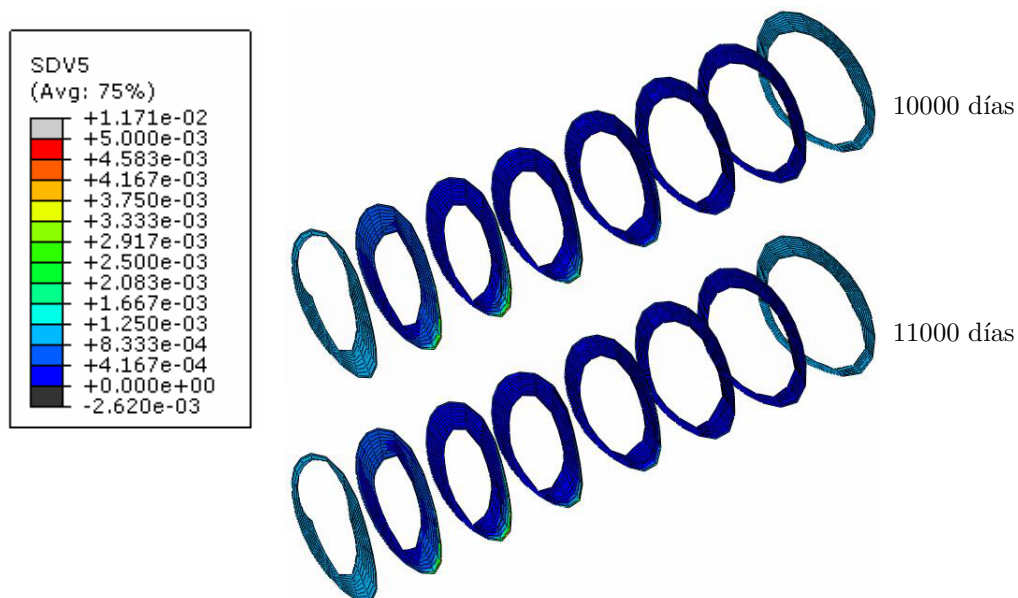


Figura 6.24: Evolución del daño d en la simulación 1000ROIEEP.

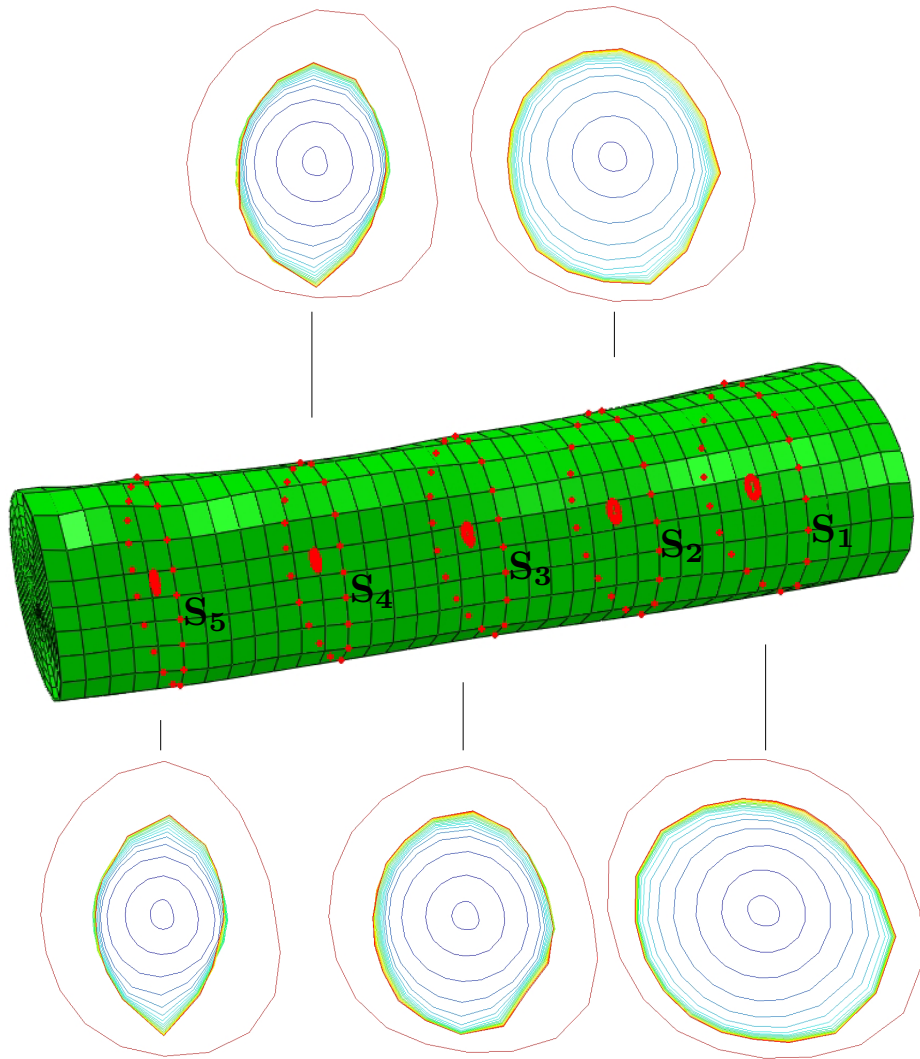


Figura 6.25: Evolución temporal de la geometría de 5 secciones de la diáfisis del fémur. En azul se representa la correspondiente superficie libre del hueso (ya sea endosteo o periosteo) al principio de las simulaciones. En rojo se representa la misma superficie al final de las simulaciones.

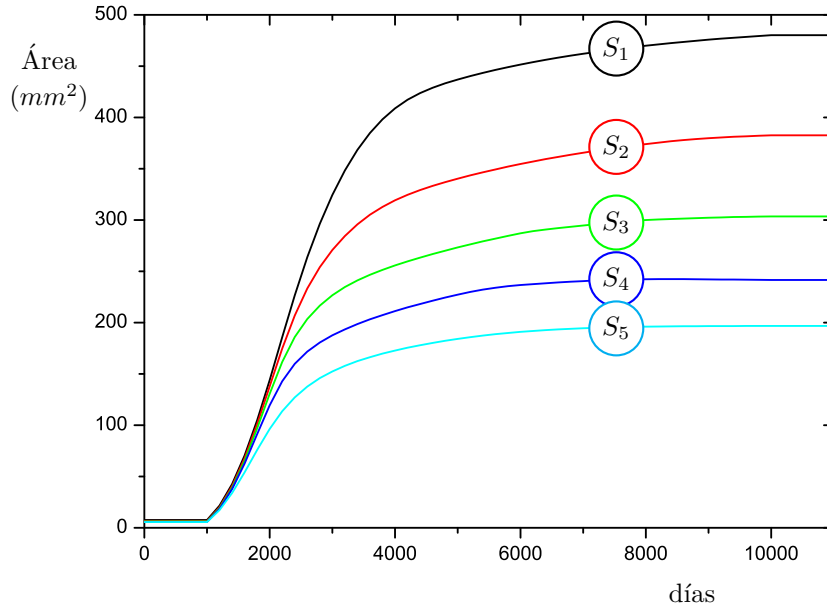


Figura 6.26: Evolución del área transversal de 5 secciones del canal medular.

En cuanto al periosteo, puede observarse en la fig. 6.27 la evolución del área transversal de la diáfisis en esas mismas 5 secciones. Hasta el final de la fase 9000ROIEE no se permite la ROE en el periosteo, y es la aplicación del estímulo superficial Ψ_{sn} calculado durante esta fase lo que impide el desplazamiento de la superficie en la fase final 1000ROIEEP.

Uzel y cols. [225] realizaron un estudio sobre la variación del tamaño del fémur en dos poblaciones distintas de hombres adultos (europea y afro-caribeña), midiendo en una radiografía de un corte frontal el diámetro del fémur completo, del canal medular y de los cortex lateral y medial en el centro de la diáfisis. El punto de la diáfisis en la que se realizaron las medidas se eligió tal que el diámetro del canal medular fuera mínimo. En el caso de la población europea, un resumen de los resultados se presenta en la primera columna de la tabla 6.2. Se puede simplificar el cálculo de las áreas de las secciones transversales del fémur completo y del canal medular suponiendo simetría de revolución, es decir, representando el fémur como un cilindro hueco perfecto. De esta forma, a partir de los valores del diámetro interior y exterior, se tienen las áreas que aparecen en la segunda columna de dicha tabla.

Se puede observar que el área de la sección transversal del fémur completo calculada de esta forma simplificada es del mismo orden que las que aparecen en la fig. 6.27, correspondientes a las áreas de las secciones transversales a lo largo de la diáfisis. En cuanto al tamaño del canal medular, se observa que el valor que aparece en la tabla es menor que los

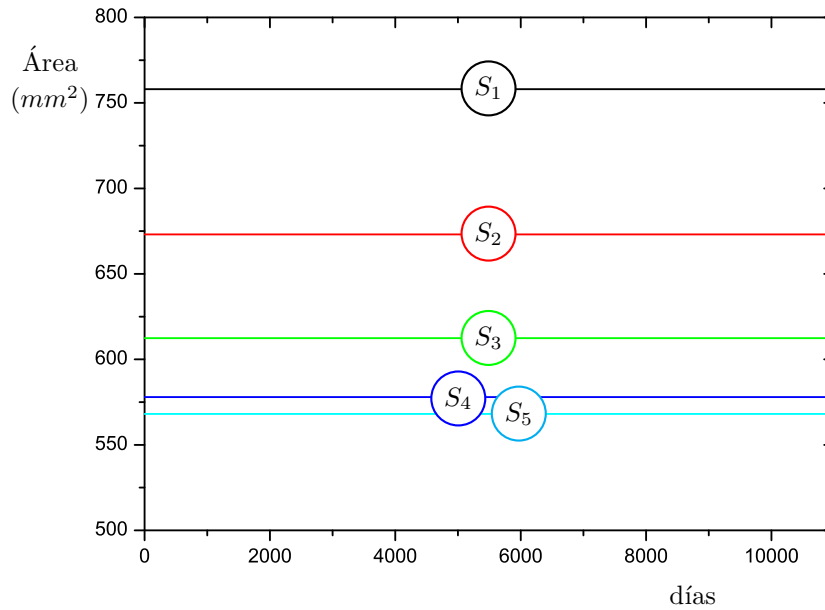


Figura 6.27: Evolución del área transversal de 5 secciones de la diáfisis.

	Diámetro (mm)	Área transversal(mm^2)
Fémur completo	28.9	655.97
Canal medular	14.3	160.61

Tabla 6.2: Dimensiones del fémur completo y el canal medular adaptadas de Uzel y cols. [225]

que aparecen en la fig. 6.26 para las áreas de las secciones transversales del canal medular a lo largo de la diáfisis. En esta figura se observa que, conforme se va recorriendo la diáfisis en sentido distal-proximal, el área de la sección del canal medular va disminuyendo. Si las mediciones realizadas por Uzel y cols. están realizadas en el punto de la diáfisis de menor diámetro del canal medular, el motivo de que dicho valor sea menor que el resto de valores del área estimados por la simulación numérica puede deberse a que este punto de diámetro medular mínimo se encuentre en realidad en una sección más cercana al extremo proximal del fémur que las secciones de la malla de EF utilizadas en esta tesis.

6.6. Conclusiones

El modelo propuesto en este capítulo, compuesto por un modelo de remodelación ósea interna mecanobiológico y un modelo de remodelación ósea externa fenomenológico modi-

ficado para contemplar el estímulo superficial como una variable, ha sido capaz de simular con éxito el proceso de remodelación ósea de la diáfisis de un fémur humano, obteniéndose una distribución en equilibrio de las variables internas y una forma geométrica externa que se asemeja a la de un fémur real, tanto en la zona del periosteo como en la del endosteo.

Además, el modelo ha conseguido simular la aparición del canal medular partiendo de un estado en el que no existía, haciendo desaparecer el tejido poco útil de la zona interna de la malla de EF.

Capítulo 7

Aplicación del modelo propuesto a la remodelación de un callo de fractura

7.1. Introducción

En el capítulo 6 se ha desarrollado un modelo de ROI mecanobiológico, en el que, a través de ecuaciones matemáticas que modelan los procesos biológicos que ocurren durante la remodelación, se han conseguido resultados satisfactorios en simulaciones de remodelación ósea de un fémur humano sano. El modelo ha sido capaz de llegar a un equilibrio de remodelación en lo que a las variables de estado del problema se refiere: fracción volumétrica de tejido, v_b , fracción de ceniza, α , y daño, d . También se ha desarrollado un modelo de ROE fenomenológico basado en el propuesto por Carpenter y Carter [26] que incluye el estímulo mecánico superficial como una variable más a tener en cuenta en la respuesta ósea. Con dicho modelo se ha conseguido simular la formación de un canal medular de dimensiones reales en un modelo de EF de la diáfisis de un fémur humano. En el modelo de EF inicial ya existía un canal medular, pero tenía unas dimensiones excesivamente pequeñas que fueron corregidas por el modelo de ROE hasta alcanzar un sección razonablemente parecida a la que tiene el fémur real. También se ha conseguido un equilibrio de ROE en el periosteo, a través de la resolución de un problema inverso en el cual se ha calculado el estímulo superficial necesario para alcanzar dicho equilibrio. Por tanto, este modelo combinado de ROIE pro-

puesto en el capítulo 6 mejora al modelo fenomenológico de ROE del capítulo 5, en cuanto que resuelve satisfactoriamente su principal inconveniente: no alcanzar una convergencia en las dimensiones de la sección.

Una vez que se dispone de la herramienta necesaria se simula el proceso de remodelación de un callo óseo de fractura. Para ello se parte de un modelo de EF sencillo de una diáfisis de fémur humano con un callo óseo. La geometría del callo es aproximada y las propiedades mecánicas del tejido óseo fibroso que lo forma son las estimadas en el capítulo 4. En este modelo de EF se aplica el modelo de remodelación propuesto y se estudia la evolución de las propiedades biomecánicas y de la geometría del callo de fractura.

7.2. Geometría del callo óseo de fractura

El callo de fractura es una estructura ósea que se forma en las inmediaciones de una fractura y que se asemeja a un abultamiento del hueso. Tal y como se vio en el capítulo 2, el callo óseo de fractura se compone de tejido fibroso que comienza formándose en los extremos distal y proximal de la fractura en la zona del periosteo. A medida que la fractura se va cerrando en el periosteo, el tejido fibroso empieza a aparecer también en ambos extremos de la fractura en la zona del endosteo, y a cerrarse. Una vez que se consigue cerrar la fractura tanto interna como externamente, la siguiente fase de curación consiste en dotar a dicha estructura de rigidez, por lo que el tejido fibroso continúa depositándose radialmente, aumentando la sección del callo. Este abultamiento, que se produce tanto en la superficie del periosteo como en el endosteo, puede llegar, en algunos casos, a taponar completamente el canal medular. Finalmente, el callo óseo sufre un proceso de remodelación ósea interna y externa, el cual se pretende estudiar en este capítulo.

Para la modelización del callo óseo de fractura se han usado los trabajos de Claes y Heigele [34] y Reina-Romo y cols. [194], en los que se hace una discretización de dicha estructura ósea para aplicarla a un modelo de diferenciación tisular durante un proceso de distracción ósea y su posterior consolidación. Estos modelos geométricos, muy parecidos entre sí, parten de la geometría original de la diáfisis de una tibia de oveja y, a partir de ella, añaden tejido óseo tanto en la superficie del periosteo como en la del endosteo (figs. 7.1a y 7.1b, respectivamente). En ambos casos se usa un modelo de EF bidimensional de un cuarto de la fractura, aplicando condiciones de simetría axial alrededor del eje longitudinal de la diáfisis y de simetría respecto a un plano transversal.

En el modelo de EF usado en esta tesis se ha tomado la geometría del callo de fractura

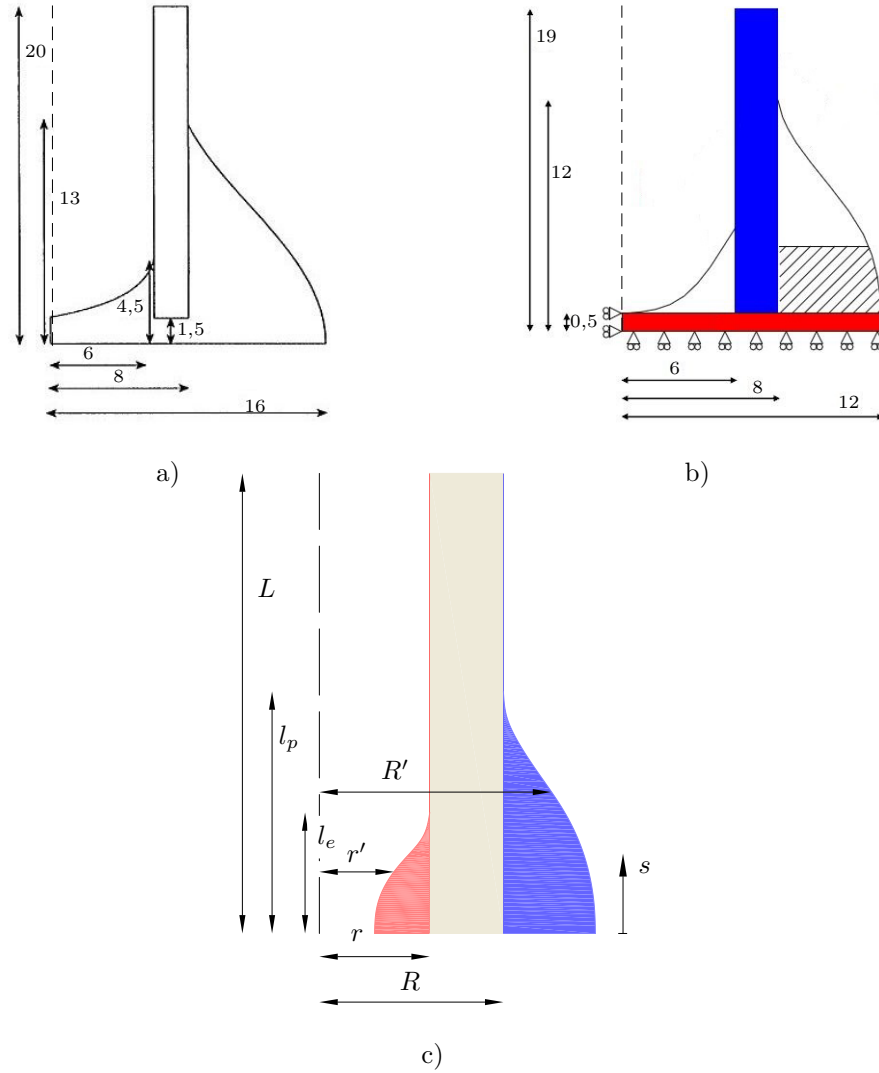


Figura 7.1: Modelos de EF axisimétricos 2D la geometría del callo óseo de fractura de tibia de oveja (a) tomado de Claes y Heigele [34] y (b) tomado de Reina-Romo y cols. [194], así como (c) el modelo del callo óseo de fractura de fémur humano utilizado en esta tesis. Las dimensiones están dadas en mm .

de la tibia de oveja del modelo de Reina-Romo y cols. [194] y se ha adaptado al caso del fémur humano, modificando sus dimensiones pero manteniendo una cierta proporción entre ellas (fig. 7.1c). Así, por ejemplo, en el modelo de la fig. 7.1b se aprecia que el radio del abultamiento del callo es 1.5 veces el radio del periosteo original, relación que se ha mantenido en el modelo geométrico propuesto ($R'_{max} = 1.5 R$).

En cuanto al callo en la zona del endosteo, fue necesario realizar una simplificación del análisis, debido a la naturaleza del modelo de ROE utilizado en esta tesis. Esta simplificación trata de obviar la simulación de la fase de remodelación del callo en la que se abre de nuevo el canal medular. Vetter y cols. [229] realizaron una serie de ensayos en ovejas para estudiar el proceso de reparación de una fractura. Estos autores dividieron dicho proceso en 6 fases, durante las cuales la desaparición del hematoma inicial, la formación del tejido fibroso y la posterior remodelación del mismo se van sucediendo. Inicialmente, en la primera semana, el tejido fibroso comienza a formarse en la zona del periosteo, y a partir de la semana 4 aproximadamente comienza a aparecer tejido fibroso en el endosteo. Para la semana 5-6 el canal medular se cierra completamente, y no es hasta la semana 8-9 cuando comienza a reabsorberse el tejido óseo del canal medular y este vuelve a abrirse. Sin embargo, la simulación del proceso de apertura inicial del canal medular dentro de la masa compacta de callo es muy compleja desde el punto de vista numérico y no se ha realizado en esta tesis. En su lugar se ha optado por comenzar la simulación cuando el canal medular ya tiene un cierto radio aunque muy pequeño. En concreto, 0.5 veces el radio del endosteo en la geometría original ($r'_{min} = 0.5 r$), lo cuál significa que el canal medular está prácticamente cerrado.

La forma exterior del callo, tanto en el periosteo como en el endosteo, se ha aproximado mediante una función cúbica (spline) estimada a partir de los valores conocidos en los extremos: $s = 0$ y $s = l_x$, con $x = p$ para el periosteo y $x = e$ para el endosteo. De esta forma, si se define el radio exterior del callo en el periosteo, R' , como una función de la coordenada longitudinal s se tiene:

$$R'(s) = R \cdot \alpha(s) \quad (7.1)$$

donde $\alpha(s)$ es la función cúbica a estimar. Adimensionalizando la coordenada longitudinal como $\bar{s} = \frac{s}{l_p}$ se define dicha función como:

$$\alpha(\bar{s}) = a + b \bar{s} + c \bar{s}^2 + d \bar{s}^3 \quad (7.2)$$

siendo a , b , c y d constantes a estimar. Sabiendo que en $\bar{s} = 0$ se tiene que $R' = 1.5 R$ y que

en $\bar{s} = 1$ se tiene $R' = R$, y suavizando la transición entre cortical y callo ($\frac{d\alpha}{d\bar{s}} = \alpha' = 0$):

$$\alpha(\bar{s}) = \begin{cases} 1.5 & \bar{s} = 0 \\ 1 & \bar{s} = 1 \end{cases} \quad (7.3a)$$

$$\alpha'(\bar{s}) = \begin{cases} 0 & \bar{s} = 0 \\ 0 & \bar{s} = 1 \end{cases} \quad (7.3b)$$

se calculan las constantes a , b , c y d y resulta la función:

$$\alpha(\bar{s}) = \frac{3}{2}(1 - \bar{s}^2) + \bar{s}^3 \quad (7.4)$$

De forma análoga se define para el endosteo $\bar{s} = \frac{s}{l_e}$ y se ajusta la función $\beta(\bar{s})$, que relaciona el radio del cortical en el endosteo y el radio del callo en el endosteo, $r'(\bar{s}) = \beta(\bar{s})r$. Sabiendo que la condición de contorno en $\bar{s} = 0$ cambia a $\beta(\bar{s} = 0) = 0.5$, ya que en dicho punto $r' = 0.5r$, se tiene que la función $\beta(\bar{s})$ es:

$$\beta(\bar{s}) = \frac{1}{2}(1 + 3\bar{s}^2) - \bar{s}^3 \quad (7.5)$$

Al tratarse de un modelo geométrico con simetría respecto a un plano transversal se tiene que la variable \bar{s} puede ser sustituida en las ecuaciones anteriores por $|\bar{s}|$. Fuera de la zona del callo, $|s| > l_x$, se tiene que el radio no varía, por lo que:

$$\alpha(|\bar{s}| > 1) = \beta(|\bar{s}| > 1) = 1 \quad (7.6)$$

En dirección longitudinal se ha tomado la altura del callo en el periosteo, l_p , a partir de imágenes reales de callos óseos (como los de la fig. 2.7). De esta forma $l_p \approx 35mm$. Nótese que, a pesar de que el valor escogido para l_p es significativamente mayor que en el caso de los modelos de la fig. 7.1a y 7.1b, en tales modelos el cambio de sección es mucho más abrupto que en el caso de la fig. 2.7, en el que la transición entre periosteo sano y callo de fractura es muy suave. En cuanto a la altura del callo en el endosteo se ha tomado $l_e = \frac{l_p}{2}$, tal y como se desprende de un análisis cualitativo de la fig. 7.1b.

El modelo geométrico de callo descrito (fig. 7.1c) fue posteriormente trasladado al modelo de la diáfisis de fémur definido en el capítulo 6 de esta tesis. Para ello se tomó la malla de EF de la diáfisis del fémur sin callo como quedó después de la simulación 1000ROIEEP, es decir con la posición del endosteo obtenida en el equilibrio de remodelación. Esta malla se recorrió sección por sección, aprovechando que se trata de una malla regular y que las

sucesivas capas de nodos, tras la remodelación, se mantienen aproximadamente situadas en planos transversales y paralelos entre sí¹. Se definió, de forma más o menos arbitraria, un eje central del trozo de diáfisis y en cada sección se calculó la distancia R desde cada nodo del periosteo (o del endosteo, r) al eje de la diáfisis. Para definir la coordenada longitudinal s se tomó como origen la intersección del eje de la diáfisis con el plano transversal medio del trozo de diáfisis. Con ello, el callo queda en el centro del modelo. Conocida la coordenada s de cada nodo del periosteo (y endosteo) se pudo calcular α (y β) a partir de las ecs. (7.4). A continuación, cada nodo exterior se desplazó en dirección radial y en sentido hacia fuera (hacia dentro en el caso del endosteo) hasta una distancia $R' = \alpha(s) R$ (o $r' = \beta(s) r$ en el caso del endosteo), obteniéndose de esta manera la posición de todos los nodos exteriores del modelo. Finalmente, se remallaron los elementos de la zona del callo para conseguir una relación de aspecto adecuada. El modelo de EF resultante es el que aparece en la fig. 7.2.

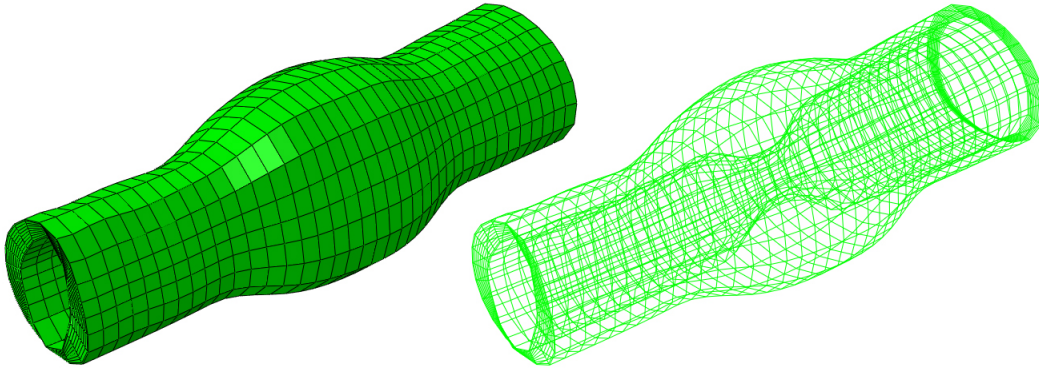


Figura 7.2: Modelo de EF 3D de la diáfisis de fémur con una callo de fractura.

7.3. Modelo músculo-hueso

Una vez que se tiene el modelo de EF del fémur con callo sería posible aplicar el algoritmo de ROIE del capítulo 6 y simular la remodelación del callo. Solo habría que repetir la simulación 1000ROIEEP que se realizó en dicho capítulo, aplicando el estímulo superficial Ψ_{sn} , que se calculó para que la malla original no se desplazara, y comprobar si la compresión muscular que provoca ese estímulo es suficiente para que el callo se reabsorba.

Sin embargo, esta forma de proceder supondría una simplificación importante del proceso

¹Esto solo sería cierto si los nodos del endosteo y periosteo se desplazaran por ROE en dirección radial. No ocurre exactamente así, aunque sí de forma muy aproximada

real de remodelación, puesto que es de esperar que, como consecuencia del abultamiento que supone el callo, la compresión ejercida por los músculos sobre el periosteo de esa zona se vea aumentada. En efecto, la presencia de un abultamiento en la superficie del hueso no supone un abultamiento equivalente en la superficie de la piel, por lo que el paquete muscular debe estar más comprimido en esa zona y las fibras musculares ejercerán una mayor compresión sobre el callo cuando se contraigan (ver fig. 7.3a). En esta sección se estima ese incremento de compresión.

Para poder estimarlo correctamente habría que disponer de un modelo completo del sistema musculoesquelético de la pierna, incluyendo además la piel y el resto de partes blandas que al comprimirse pudieran ejercer presión sobre el hueso. Ese modelo sería muy complejo y se ha simplificado notablemente en esta tesis. Así, con el único propósito de estimar el incremento de compresión debido al callo se ha modelado el conjunto músculo-hueso como dos cilindros huecos concéntricos (ver fig. 7.3b). Posteriormente, esta compresión se aplicará al modelo de EF de la diáfisis con callo para aplicarle el modelo de ROIE. Las dimensiones del hueso en el modelo simplificado de músculo-hueso, $d_h = 2.0\text{ cm}$ y $D_h = 2.8\text{ cm}$, son el valor medio del diámetro del endosteo y periosteo, respectivamente, en la diáfisis del fémur completo, fig. 6.12. El hueso se ha modelado como un material infinitamente rígido en comparación con el músculo, por lo que en el modelo de EF solo es necesario modelar el músculo y fijar los desplazamientos de todo el hueso. El músculo modelado aquí representa, en realidad, todo el paquete muscular de la pierna sin distinguir entre los diferentes músculos. Con esta simplificación, y sabiendo que el perímetro medio de la pierna en humanos es 60 cm en hombres y 51.6 cm en mujeres [170], se tomó $D_m = 17.8\text{ cm}$.

El modelo de EF utilizado para estimar el incremento de presión ejercido por el paquete muscular sobre la superficie del hueso debido a la presencia del callo óseo es el de la fig. 7.4, donde se representa la malla de EF en ambos casos (con y sin callo) a escala real. Las dimensiones de dichos modelos se especifican más adelante. Baste ahora con señalar que el extremo izquierdo de ambos casos es idéntico, modificándose la geometría en el extremo derecho por la presencia del callo.

La malla de EF en ambos casos está compuesta por un total de 280 elementos axisimétricos de 4 nodos y 4 puntos de integración (CAX4H en *Abaqus FEA*®), existiendo simetría de revolución con respecto al eje que representa el eje de la diáfisis. En la fig. 7.4 este eje es el eje horizontal que está desplazado una distancia $D_h/2$ del borde inferior de la malla. La malla de EF es más densa en la zona del callo por ser esa la zona de interés. En cuanto a las condiciones de contorno, tal y como se ha comentado anteriormente, se ha supuesto el hueso

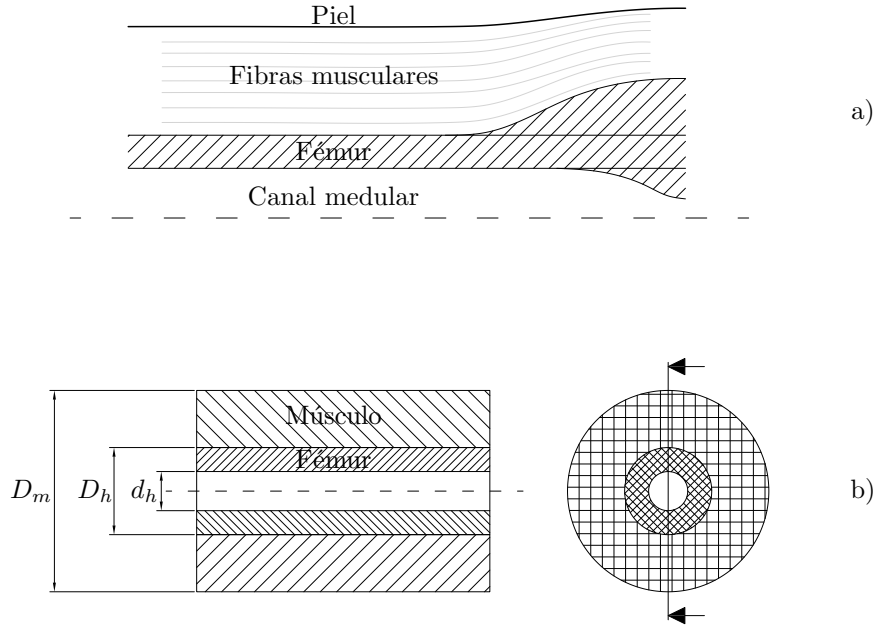


Figura 7.3: Esquema del modelo simplificado músculo-hueso utilizado en esta tesis.

infinitamente rígido y se ha impedido el desplazamiento relativo en la interfase músculo-hueso, por lo que el músculo se modela como empotrado en su borde inferior. Como también existe simetría en la sección transversal del extremo derecho, en dicho borde se impide el desplazamiento longitudinal, siendo el resto de condiciones de contorno de borde libre.

Comportamiento mecánico del músculo

El comportamiento mecánico del músculo representa la denominada rigidez pasiva¹ y se simula con un modelo hiperelástico incompresible de Yeoh, como hacen Meier y Blickhan [162], cuyas constantes son las que aparecen en la tabla 7.1.

El modelo hiperelástico de Yeoh usa una función de densidad de energía de deformación, W , definida por el primer invariante del tensor de deformación de Cauchy-Green por la izquierda, I_1 , [245]:

$$W = \sum_{i=1}^3 C_i (I_1 - 3)^i \quad (7.7)$$

¹Esta rigidez pasiva solo tiene en cuenta la rigidez de las fibras musculares y no considera, por tanto, las fuerzas activas que se producen durante la activación-contracción del músculo. La rigidez pasiva depende claramente de la dirección. La que se considera en este caso es la rigidez en dirección perpendicular a las fibras.

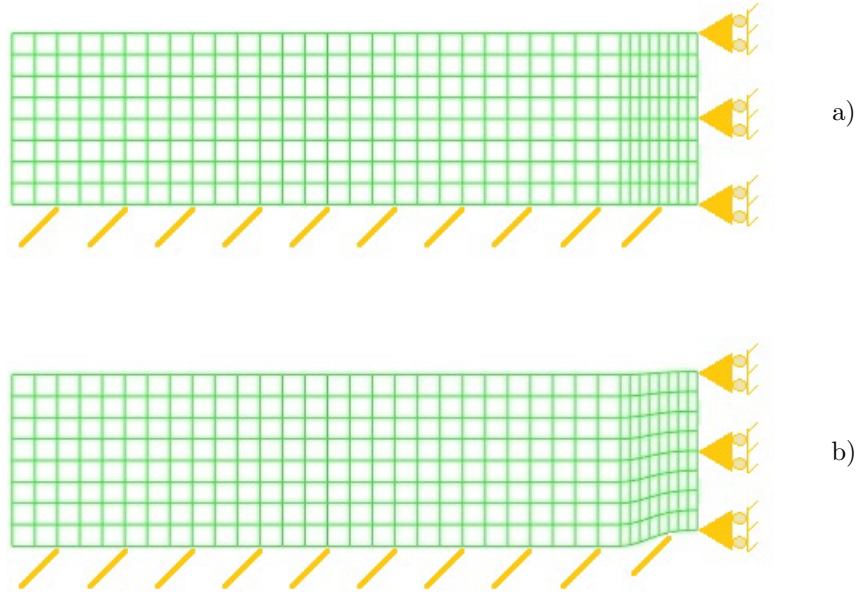


Figura 7.4: Modelos de EF del músculo utilizados para estimar el incremento de presión superficial de este sobre el hueso al incluir el callo óseo.

Parámetro	Valor
C_1	10 kPa
C_2	10 kPa
C_3	6.67 kPa

Tabla 7.1: Parámetros del modelo hiperelástico de Yeoh para el comportamiento del músculo. Tomados de Meier y Blickhan [162].

Para un material como este el tensor de tensiones de Cauchy viene dado por:

$$\boldsymbol{\sigma} = -p\mathbf{1} + 2\frac{\partial W}{\partial I_1}\mathbf{b} \quad (7.8)$$

siendo p la presión hidrostática y \mathbf{b} el tensor de deformación de Cauchy-Green por la izquierda. Y en el caso de carga uniaxial en dirección 1:

$$\sigma_{11} = 2\left(\lambda^2 - \frac{1}{\lambda}\right)\frac{\partial W}{\partial I_1} \quad (7.9)$$

siendo λ el alargamiento principal en la dirección 1 y

$$\frac{\partial W}{\partial I_1} = \sum_{i=1}^3 i C_i (I_1 - 3)^{i-1} \quad (7.10)$$

La relación entre la tensión de Cauchy y el alargamiento principal en un caso de carga uniaxial con el modelo de Meier y Blickhan se muestra en la fig. 7.5.

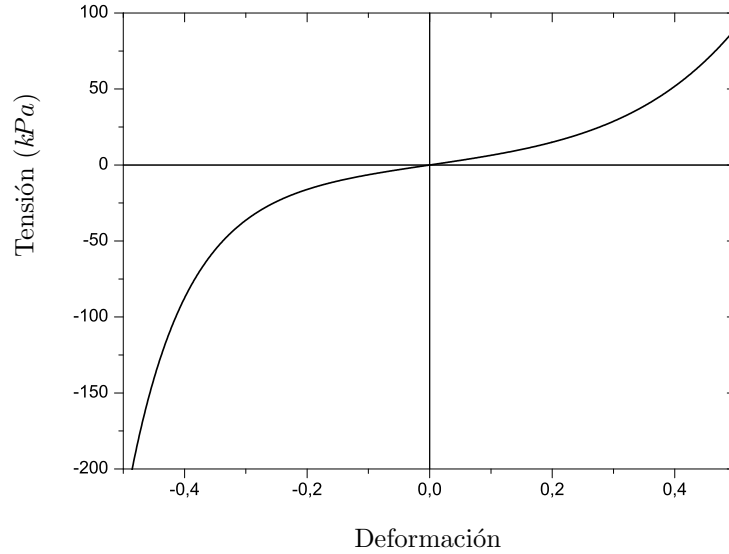


Figura 7.5: Relación tensión-alargamiento del músculo en un ensayo de carga uniaxial con el modelo de Meier y Blickhan.

Estimación de la compresión que ejerce el músculo sobre el callo

Una vez que se ha definido este modelo de rigidez pasiva del músculo en dirección perpendicular a las fibras se puede estimar la compresión que ejerce el músculo sobre el callo al contraerse. Este problema se ha dividido en dos partes.

Al contraerse el músculo en dirección longitudinal, aumenta su sección en dirección radial, pero este engrosamiento estará parcialmente constreñido por la piel, que se debe estirar para permitir tal deformación. Se ha supuesto entonces que la piel, al envolver al paquete muscular como una membrana, ejerce una presión uniforme P (ver fig. 7.6) sobre el músculo, impidiendo que este se deforme libremente en dirección radial.

1. **Problema P1.** Se calcula en primer lugar la carga P necesaria para producir un estímulo superficial sobre el hueso igual al de equilibrio, Ψ_{sn} , calculado en el capítulo 6. Se supone que esta será la presión que la piel ejerce normalmente sobre el músculo al

contraerse, puesto que así se consigue el estímulo superficial que mantiene el equilibrio de remodelación.

Como se ha dicho antes, el hueso se supuso fijo en los modelos de las figuras 7.6 y 7.7 y, al no permitir tampoco el desplazamiento relativo en la interfase hueso-músculo, los desplazamientos del músculo en esa interfase también están impedidos. Por tanto, la compresión ejercida por el músculo sobre el hueso viene dada en el modelo de EF por la reacción en los apoyos en dirección radial. Esta tensión radial varía a lo largo de la interfase hueso-músculo como se muestra en la fig. 7.8, (línea negra continua), para un cierto valor de P . Se observa una clara influencia de las condiciones de contorno de borde libre en el lado izquierdo de la interfase. De hecho, se ha elegido una escala de tensiones que permite ver lo que ocurre en la zona donde se situará el callo, pero no lo que ocurre en el lado izquierdo. Se observa que a una cierta distancia de ese borde libre la influencia de las condiciones de contorno se disipan y se alcanza un valor prácticamente constante de la tensión radial.

El cálculo del estímulo superficial ejercido por el músculo sobre el hueso se puede calcular fácilmente a partir de dicha tensión radial λ_1 empleando la ec. (6.46)¹:

$$\Psi_s = \frac{\lambda_1 t_{ap}}{t_t} \quad (7.11)$$

donde t_{ap} es el tiempo de aplicación de la tensión λ_1 sobre el hueso durante un día ($t_{ap} = 10000 \text{ s}$ [26]). Con esto, la carga P será la que aplicada al modelo del problema P1 produzca un estímulo superficial $\Psi_s = \Psi_{sn}$ en la parte derecha del modelo (ver fig. 7.6) donde se estabiliza la tensión radial.

2. **Problema P2.** La carga P calculada en el paso anterior se aplica ahora en un modelo de EF similar al de la fig. 7.6, pero en el que se ha incluido el callo óseo de fractura (fig. 7.7). El abultamiento del callo provocará una mayor compresión del músculo sobre el hueso cuando aquel se contraiga en dirección longitudinal, por ser menor el espacio disponible en esa zona. Se supondrá aquí que el abultamiento del hueso provoca un pequeño abultamiento de la pierna, si las partes blandas no se redistribuyen en dirección longitudinal. Como además el músculo se ha supuesto incompresible, la sección del músculo en la zona del callo es la misma que en la zona lejos del callo. Esto

¹Se mantiene la notación de Carpenter y Carter [26] que empleaban λ para la presión ejercida por los músculos sobre el hueso.

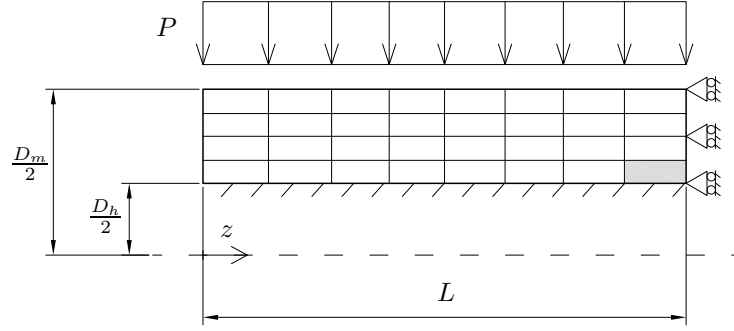


Figura 7.6: Esquema del modelo de músculo-hueso sin incluir el callo. La tensión radial en el elemento marcado en gris se usa para calcular el estímulo superficial aplicado sobre el hueso.

permite calcular el diámetro de la pierna en la zona del callo, D'_m (ver fig. 7.7), de:

$$\pi \frac{(D_m - D_h)^2}{4} = \pi \frac{(D'_m - D'_h)^2}{4} \quad (7.12a)$$

$$D'_m = \sqrt{D_m^2 + D_h'^2 - D_h^2} \quad (7.12b)$$

donde $D'_h = 1.5 D_h$. Se puede comprobar en la fig. 7.4b, donde se mostró el modelo de EF a escala real, que el abultamiento de la pierna es pequeño en cualquier caso.

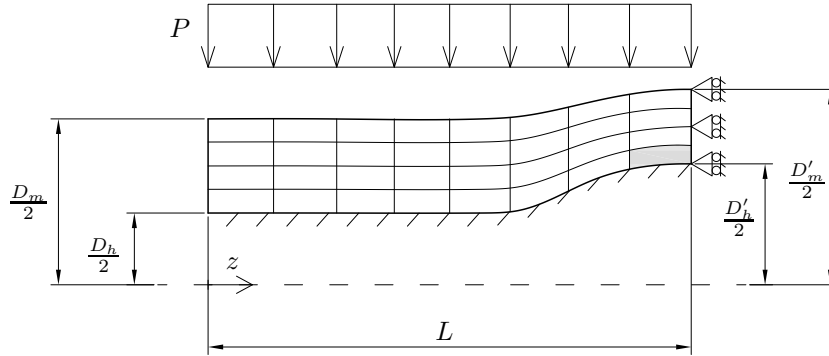


Figura 7.7: Esquema del modelo de músculo-hueso incluyendo el callo.

Al resolver este problema 2 se obtiene una distribución de la presión radial a lo largo de la interfase hueso músculo, λ_2 , como la que se muestra en la fig. 7.8 (línea negra discontinua), que, de nuevo, está afectada por las condiciones de contorno de borde libre para luego estabilizarse y, en este caso, crecer al aproximarse a la zona del callo. En ambos modelos (con y sin callo) se ha tomado una longitud de hueso (L en la fig.

7.6) suficientemente grande como para que las condiciones de contorno de borde libre no afecten a los resultados en la zona del callo.

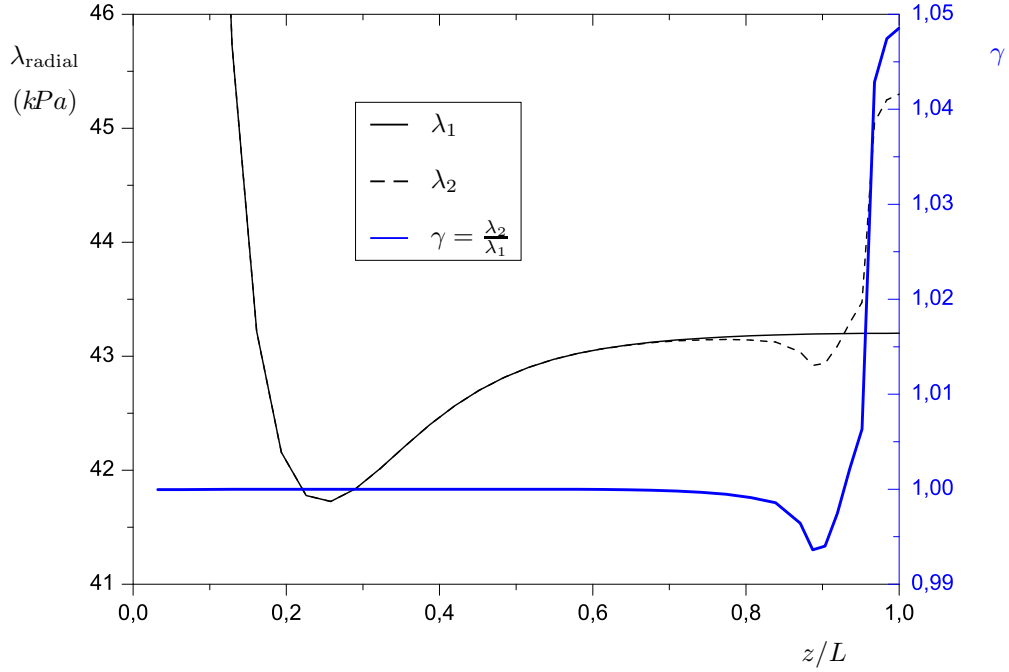


Figura 7.8: Tensión radial a lo largo de la interfase músculo-hueso en el problema P1, λ_1 (línea negra continua), y en el problema P2, λ_2 (línea negra discontinua). El cociente entre ambas, $\gamma = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$, se muestra en línea azul.

En la fig. 7.8 se ha representado también el cociente γ entre la tensión radial a lo largo de la interfase músculo-hueso en el problema P2, λ_2 , y en el problema P1, λ_1 . Como puede apreciarse, el valor de γ es igual a 1 en toda la longitud de la diáfisis, a excepción de la zona del callo óseo donde, después de una pequeña disminución, aumenta hasta 1.05. Es decir, se produce un incremento en la compresión del hueso por el abultamiento del callo, aunque muy leve.

El estímulo mecánico superficial, Ψ_s , es directamente proporcional a la presión del músculo sobre el hueso, λ , (recuérdese la ec. (6.46)). Por tanto, si se denomina $\hat{\Psi}_s$ al estímulo mecánico superficial sobre el periosteo del modelo de la diáfisis con callo, este puede ser calculado a partir del estímulo superficial de referencia, Ψ_{sn} , como:

$$\hat{\Psi}_s = \gamma \Psi_{sn} \quad (7.13)$$

donde γ varía en función del espesor del callo como se ha visto en la fig. 7.8. Se puede comprobar que la forma en que varía γ a lo largo del callo es similar a la forma en que varía el espesor, exceptuando la zona en la que $\gamma < 1$. Admitiendo una proporcionalidad entre el espesor y γ esta se puede estimar con el siguiente procedimiento (fig. 7.9):

1. Para cada punto de integración i del periosteo se estima el espesor del callo, e_i , como la distancia en dirección radial entre las posiciones del punto i en los modelos sin callo (final de la simulación 1000ROIEEP del capítulo 6) y con callo (fig. 7.2).
2. En la sección central de la diáfisis, donde el espesor del callo es máximo, se tiene, por analogía con el modelo simplificado de músculo-hueso, que el valor del estímulo superficial es 1.05 veces mayor que Ψ_{sn} . Es decir, al espesor máximo, e_{max} , le corresponde $\gamma_{max} = 1.05$. El valor e_{max} se calcula como el espesor promedio del callo en la sección central de la diáfisis.
3. Para cualquier punto de integración i con un espesor de callo intermedio $e_i < e_{max}$ se tiene que $1 \leq \gamma_i < \gamma_{max}$, y el valor de dicha función γ_i se calcula como:

$$\gamma_i(e_i) = 1 + 0.05 \frac{e_i}{e_{max}} \quad (7.14)$$

Con γ calculada de esta forma, la ec. (7.13) y la distribución de Ψ_{sn} calculada en el capítulo 6 se puede calcular la distribución de $\hat{\Psi}_s$ a aplicar en el modelo de diáfisis con callo. Con este estímulo superficial ya se podría simular el proceso de remodelación del callo óseo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, conforme el callo se vaya reabsorbiendo su espesor se reduce, por lo que γ debe ser actualizada en todo el periosteo a lo largo del proceso de remodelación.

La fig. 7.9 muestra un ejemplo que ayuda a entender cómo se actualiza el valor de γ en cada punto. Inicialmente, el día 0, se tiene un callo óseo de fractura de espesor máximo. En la sección central de la diáfisis (punto 2) $e_2^0 \equiv e_{max}$, por lo que $\gamma_2^0 = 1.05$. Ese día, en un punto del callo alejado de dicha sección (punto 1), se tiene un espesor $e_1^0 < e_{max}$, por lo que:

$$\gamma_1^0 = 1 + 0.05 \frac{e_1^0}{e_{max}} \quad (7.15a)$$

$$\gamma_2^0 = 1.05 \quad (7.15b)$$

Tras simular un día de remodelación (el día 1), el callo se habrá reabsorbido parcialmente y tendrá unas dimensiones menores, siendo el espesor en los puntos 1 y 2, respectivamente,

$e_1^1 < e_1^0$ y $e_2^1 < e_1^0$. Por tanto:

$$\gamma_1^1 = 1 + 0.05 \frac{e_1^1}{e_{max}} \quad (7.16a)$$

$$\gamma_2^1 = 1 + 0.5 \frac{e_2^1}{e_{max}} \quad (7.16b)$$

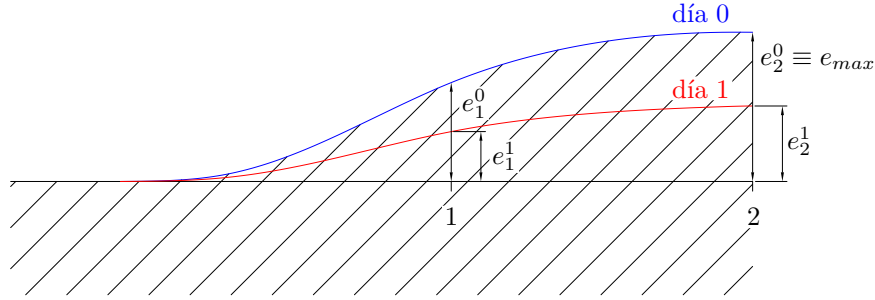


Figura 7.9: Variación de la función γ en función del espesor del callo óseo de fractura, e_i .

7.4. Simulación del proceso de remodelación del callo

En esta sección se muestran los resultados de la simulación del proceso de remodelación ósea del callo. Se empleó el modelo de EF del trozo la diáfisis una vez incluido el callo (fig. 7.2). En él se aplicaron las mismas cargas que en la simulación 1000ROIEEP en los extremos de la diáfisis, para imponer el estado tensional en dichos extremos. Además se le aplicó sobre el periosteo la distribución de estímulo superficial calculado anteriormente, $\hat{\Psi}_s$.

En todo el modelo se implementó el modelo de ROIE propuesto en el capítulo 6. En la zona del modelo donde no hay callo se importaron las variables de estado del final de la simulación 1000ROIEEP y se siguió usando la ec. 6.12 para estimar su rigidez en función de las variables de estado.

En la zona del callo se usaron las propiedades mecánicas del tejido fibroso estimadas con el modelo micromecánico propuesto en esta tesis (capítulo 4). La fracción de ceniza en el callo se supuso inicialmente uniforme e igual a $\alpha_0 = 0.33$. Este valor corresponde al contenido de mineral que tendría el osteoide tras 8 semanas de mineralización, pues ese es el instante (contado desde el día en que se produce la fractura) en el que se inicia esta simulación y que coincide con el inicio de la remodelación del callo [229]. El daño en el callo se supuso inicialmente nulo ($d_0 = 0$) y se permitió la acumulación de daño por fatiga, siguiendo el modelo presentado en la sección 6.3.3. La fracción volumétrica de tejido en el

callo es uniforme y constante $v_b = 1 - p_{lc}$, siendo $p_{lc} = 0.1353$ la porosidad lacunocanalicular del tejido fibroso calculada en el capítulo 4. Esta porosidad se mantiene constante porque no se considera el proceso de ROI en el tejido fibroso del callo, tan solo la ROE, que mueve las superficies pero no modifica esta porosidad.

La anterior es una limitación importante del modelo, ya que se observan signos de ROI del tejido fibroso desde la semana 6 [229]. Por ello lo más realista sería permitir la ROI del tejido fibroso a la vez que ocurre la ROE del callo. Sin embargo, ello requeriría el desarrollo de un modelo de homogeneización de las propiedades mecánicas de la mezcla de tejido fibroso y lamelar de remodelación, lo cual está fuera del alcance de esta tesis. A pesar de lo anterior, la simplificación es razonable ya que los cambios producidos por ROI son muy lentos, como se vio en el capítulo 4 y la cantidad de tejido remodelado es muy pequeña. Por ello dominará la presencia de tejido fibroso durante un largo período de tiempo, suficiente para que se produzca la ROE del callo (unas 15-20 semanas como se verá enseguida).

Por tanto, en la simulación de cada día de remodelación hay que mineralizar el tejido fibroso según la ec. 6.39, acumular daño, d , por fatiga y actualizar el valor de las constantes elásticas en cada punto de integración del callo teniendo en cuenta el daño, según:

$$E = E_0(\alpha) (1 - d) \quad (7.17a)$$

$$\nu = \nu(\alpha) \quad (7.17b)$$

donde $E_0(\alpha)$ y $\nu(\alpha)$ se calculan con las correlaciones polinómicas de grado 6 de las figs. 4.15 y 4.16. Se aplican las cargas nodales en los extremos de la diáfisis y se calcula el estímulo mecánico interno, Ψ . En los puntos de integración del periosteo, y a partir de este estímulo interno y del estímulo mecánico superficial calculado según el procedimiento de la sección anterior, $\hat{\Psi}_s$, se calcula la respuesta remodelatoria en el periosteo, \dot{r}_s . Para el endosteo, se sigue el mismo procedimiento pero con $\hat{\Psi}_s = 0$.

El período simulado de remodelación del callo (300 días) es suficientemente amplio para asegurar que se pueda alcanzar una completa curación de la fractura. En concreto, es más del doble medido experimentalmente. En un estudio en humanos Nikolaou y cols. [175] obtuvieron 16.19 ± 5.07 semanas como el tiempo de reparación de una fractura de fémur en individuos sanos y 19.38 ± 5.9 semanas en individuos con osteoporosis. Nikolaou y cols. establecían el tiempo de reparación de una fractura como el período de tiempo necesario para la unión de los bordes de la fractura en al menos 3 de los 4 corticales (periosteo y endosteo en el cortex medial y lateral), así como la ausencia total de dolor. Esta fase, de acuerdo con Vetter y cols. [229], coincide aproximadamente con el tiempo necesario para la reabsorción del

callo óseo. Este tiempo de remodelación del callo tras una fractura es altamente dependiente de la rigidez del fijador. En efecto, un fijador muy rígido permite muy poco desplazamiento relativo entre los extremos de la fractura, lo cual es perjudicial para la diferenciación de los tejidos óseos que reparan la fractura [85,241] y requiere un mayor tiempo de curación. Por el contrario, si la rigidez del fijador es excesivamente baja, el desplazamiento relativo entre los extremos de la fractura será muy alto y el tejido formado será deficiente o necrótico [194], incrementando también de esta forma el tiempo de curación [54].

La sección central de la diáfisis, en la que el tamaño del callo es máximo, es la más representativa para evaluar la reabsorción del mismo. En la fig. 7.10a se muestra cómo evoluciona dicha sección y cómo partiendo de la sección azul se llega a la sección roja después de 300 días de simulación. Las líneas rojas discontinuas representan los contornos del periosteo y el endosteo en la malla original, antes de incluir el callo. Se puede observar cómo aún queda por reabsorber gran parte del callo tras 300 días de simulación. En la fig. 7.10b se representa la evolución temporal del área de dicha sección central (área encerrada por el periosteo) y del canal medular a esa altura (área encerrada por el endosteo). Esta evolución se compara con las áreas de ambas al final de la simulación 1000ROIEEP (valores constantes).

Se puede observar que 300 días de remodelación no son suficientes para conseguir la completa curación de la fractura si el objetivo final de esta se fija en un restablecimiento de la sección de la diáfisis que había antes de producirse la fractura. Tras los 300 días la sección del hueso sigue disminuyendo a velocidad prácticamente constante, sin indicios de convergencia, al igual que le ocurre a la sección del canal medular que en este caso aumenta, también a velocidad prácticamente constante.

Estos resultados estarían en contradicción con las observaciones clínicas, que establecen períodos de curación más cortos y pueden ser un indicio de que muchas de las simplificaciones adoptadas en este estudio no son válidas. Principalmente en lo que se refiere a la presión ejercida por los músculos sobre el periosteo, que se ha estimado con un modelo muy simplista.

También es cierto, que otros estudios han concluido que en muchos casos la reabsorción del callo de fractura en adultos se produce solo parcialmente y más a largo plazo y a veces no se consigue volver al estado anterior, previo a la fractura [132,200,236].

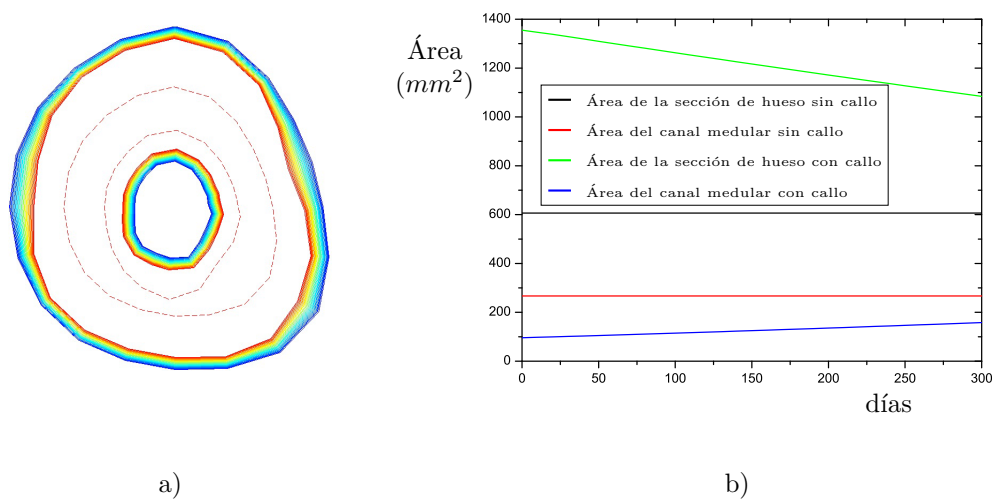


Figura 7.10: a) Evolución temporal de la sección central de la diáfisis: desde el comienzo de la simulación (azul) hasta los 300 días (rojo). En línea discontinua se representan los contornos del periosteo y endosteo en el modelo sin callo, al final de la simulación 1000ROIEEP. b) Evolución temporal de las áreas de la sección central de la diáfisis y del canal medular a esa altura. Los valores constantes de los casos sin callo representan las áreas correspondientes al final de la simulación 1000ROIEEP.

Capítulo 8

Conclusiones y desarrollos futuros

8.1. Resumen del trabajo realizado y conclusiones

El objetivo global de esta tesis ha sido realizar un modelo integral del proceso de remodelación del callo óseo que aparece como consecuencia de una fractura. Dicho modelo consta de dos partes bien diferenciadas: por un lado la estimación de las propiedades mecánicas del tejido fibroso del callo a partir de un modelo micromecánico de comportamiento, y por otro la simulación numérica del proceso biológico de remodelación ósea de dicho callo.

En el capítulo 2 se realizó una introducción a la biología del tejido óseo y al proceso de remodelación de dicho tejido. En primer lugar se detalló la estructura propia de los distintos tipos de tejido óseo, y se hizo una clasificación en función de dicha estructura interna. A continuación se realizó una descripción de la composición del tejido y la función de cada una de las fases que lo forman: matriz extracelular y células óseas, así como una mención a la morfología de los huesos largos (por ser el tipo de hueso en el que se centra este trabajo). También se explicó someramente el proceso general de la remodelación ósea interna y externa y la secuencia de fases que intervienen en dichos procesos, incluida la actividad celular asociada. Por último se comentó cómo responde el tejido óseo a las cargas a las que es sometido en función de la estructura interna a través de sus propiedades mecánicas.

A continuación, en los capítulos 3 y 4 se realizó una descripción más detallada del tejido fibroso, tanto de su composición como de sus propiedades mecánicas. Se detallaron las mediciones experimentales llevadas a cabo con el objetivo de obtener las fracciones volumétricas de cada componente. Estas se usaron para definir los parámetros del modelo micromecánico multiescala propuesto en esta tesis y así estimar las propiedades mecánicas del tejido óseo

fibroso.

En el capítulo 5 se describieron los distintos modelos fenomenológicos de remodelación ósea interna empleados en este trabajo, así como las distintas variantes de los mismos y sus resultados. Se contempló tanto el caso isótropo como la posibilidad de que el tejido tuviera un cierto grado de anisotropía, y se modeló el efecto de la acomodación celular. En cuanto a la remodelación ósea externa, se implementó un modelo numérico que utiliza las mismas variables que el modelo de remodelación ósea interna para desplazar los nodos de la superficie exterior del hueso. A continuación se presentaron los resultados obtenidos para cada modelo y se puso de manifiesto la incapacidad de este tipo de modelos de remodelación para ciertas aplicaciones más complejas, por lo que se propuso una revisión más profunda de los modelos de remodelación.

En el capítulo 6 se hizo esta revisión. En concreto, se planteó el uso de un modelo mecanobiológico para la remodelación ósea interna y de una variante del modelo de remodelación ósea externa, que tuviera en cuenta el efecto de la presión ejercida sobre las superficies del hueso por los músculos y otras partes blandas que los rodean. Los modelos mecanobiológicos, debido a su componente biológica, son por lo general más realistas que los fenomenológicos, ya que tratan de modelar los procesos biológicos más importantes que ocurren en la remodelación: secuencia ARF de actividad de las BMUs, mineralización, acumulación de daño por fatiga, etc. En primer lugar se realizó una serie de simulaciones con el fin de validar el modelo de remodelación interna. Una vez conseguido esto, el siguiente paso fue incluir la remodelación ósea externa en el endosteo en primer lugar y en el periosteo en segundo lugar. Mediante el uso de este modelo combinado de remodelación ósea interna y externa se consiguió obtener una distribución de las variables de estado del modelo y de la geometría de la diáfisis del fémur más acorde a la realidad. Para ello fue necesario estimar el estímulo superficial de equilibrio al que debe estar sometido el fémur en el periosteo para que no se modifique su geometría con las cargas normales de la actividad diaria.

Finalmente, se utilizó dicho modelo combinado de remodelación interna y externa para simular el proceso de reabsorción del calo de fractura, compuesto de tejido fibroso aún sin remodelar y situado en la diáfisis de un fémur. Se modificó el modelo de EF usado en el capítulo 6 para añadir un calo óseo de fractura de dimensiones reales. El estímulo superficial aplicado en el calo se calculó a partir del estímulo superficial de equilibrio estimado en el capítulo anterior, considerando el incremento en la compresión ejercida por el músculo sobre el hueso que resulta del abultamiento en el calo. Para ello se hizo uso de un modelo simplificado del comportamiento del músculo ante la presencia de un calo óseo de fractura.

En cuanto a las propiedades mecánicas del tejido fibroso que conforma el callo, se utilizó el modelo micromecánico propuesto en el capítulo 4 para estimarlas.

De los diversos estudios realizados en esta tesis y resumidos más arriba es posible sacar las siguientes conclusiones:

1. Se han encontrado muy pocos estudios previos que estudien la estructura interna del tejido fibroso y ninguno que analice su composición. Ello puede deberse, en parte, a la complejidad que supone estudiar un tejido tan localizado, heterogéneo y de una vida tan corta. En esta tesis no se ha analizado la microestructura (para definirla se han utilizado trabajos previos), pero sí se ha podido medir la composición del tejido fibroso. En concreto, del que se encuentra en callos de fractura en ovejas. Se ha encontrado que este tejido tiene un contenido en colágeno anormalmente alto si se compara con el tejido lamelar. Y ello puede ser una respuesta del organismo a la necesidad de recuperar la capacidad resistente del hueso con este tejido depositado tan rápidamente. Así se explicaría que se deposite de manera tan desorganizada, por el reclutamiento de un gran número de osteoblastos que segregan mucha materia orgánica.
2. La alta concentración de colágeno del tejido fibroso podría estar también detrás de la elevada velocidad de mineralización, que es mucho mayor que en el tejido lamelar. Diversos autores han encontrado que el colágeno tipo I favorece la deposición de mineral en el tejido óseo.
3. El modelo micromecánico propuesto es capaz de estimar las propiedades mecánicas del tejido fibroso en función de la composición de dicho tejido que puede variar como consecuencia del proceso de mineralización. También permite considerar un cierto alineamiento de las fibras de colágeno, como el observado en el tejido fibroso de fetos. Los resultados obtenidos por el modelo micromecánico están en consonancia con resultados experimentales de otros trabajos anteriores. Así, se obtuvieron módulos de Young en torno a 1 GPa si las fibras no están alineadas y hasta 10 GPa si las fibras se alinean. Esa variabilidad tan alta sugiere la necesidad de realizar una validación experimental más en profundidad de estos resultados.
4. Los modelos de remodelación ósea existentes en la literatura constituyen una excelente herramienta para la simulación de numerosos problemas relacionados con el comportamiento biomecánico del hueso. Por ejemplo, los modelos de remodelación ósea interna se han utilizado tradicionalmente para estimar la distribución de densidad y

propiedades mecánicas en huesos completos, con resultados razonables. El modelo fenomenológico usado en esta tesis es uno de ellos. Los modelos fenomenológicos son conceptualmente sencillos, ya que solo modelan la relación causa efecto de la remodelación, pero tienen una contrapartida y es que no son capaces de simular todas las situaciones a las que se encuentra sometido el hueso con resultados razonables. En respuesta a estas limitaciones surgieron distintos modelos mecanobiológicos que simulan algunos de los procesos biológicos que intervienen en el proceso remodelatorio. Esto les permite dar respuesta a más problemas que los modelos fenomenológicos, pero a costa de una mayor complejidad y un esfuerzo computacional más alto.

5. En el modelo de remodelación ósea interna y externa combinado y completamente fenomenológico (capítulo 5) fue necesario incluir el efecto de la acomodación celular para poder conseguir resultados razonables. Si no se incluye dicho efecto la respuesta del modelo no es convergente. La sección de la diáfisis no para de crecer, tanto por el endosteó como por el periosteó, y las propiedades mecánicas del hueso no dejan de deteriorarse con el tiempo. No se llega por tanto a una situación de equilibrio de remodelación.
6. Cuando se usa un modelo de remodelación ósea interna mecanobiológico es posible solventar estos inconvenientes. Se consiguen distribuciones razonables de las distintas variables de estado del modelo: porosidad, grado de mineralización y daño y también se consigue alcanzar un equilibrio de remodelación en lo que a propiedades mecánicas del tejido se refiere.
7. El modelo mecanobiológico de remodelación ósea interna se combinó con un modelo de remodelación externa que contempla el efecto del estímulo superficial que ejerce la musculatura sobre el hueso. Con ello se consiguió también alcanzar un equilibrio de remodelación en cuanto a la geometría del hueso. En concreto, se predijo con razonable aproximación la formación del canal medular dentro de la diáfisis y una forma exterior estable y realista.
8. El modelo propuesto de remodelación ósea interna y externa combinada se aplicó al problema de la remodelación de un callo óseo de fractura en la diáfisis de un fémur humano. En este caso se consiguió reabsorber parcialmente el callo y abrir el canal medular como ocurre en la realidad, pero no se consiguió alcanzar un equilibrio de remodelación, al menos en el tiempo previsto para ello. En este problema se impuso

como carga externa un cierto estímulo superficial ejercido por la musculatura de la pierna sobre el periosteo. Este estímulo superficial fue estimado de un modelo de interacción entre músculo y hueso demasiado simplista y ello puede estar detrás de esa falta de concordancia entre los resultados del modelo y las observaciones clínicas. Sin embargo, en el endosteo, donde no es necesario aplicar ese estímulo, tampoco se consiguieron resultados demasiado convincentes. La respuesta del endosteo depende casi exclusivamente de las cargas y de los parámetros de la curva de respuesta de remodelación ósea externa, por lo que la falta de convergencia en el endosteo en el tiempo previsto sugiere la necesidad de revisar ambos aspectos.

A continuación se comentan las principales limitaciones de esta tesis.

- Los resultados obtenidos con el modelo micromecánico de homogeneización del tejido fibroso para la estimación de sus propiedades mecánicas necesitan una mayor validación experimental. En este sentido cabe destacar que actualmente se está llevando a cabo un proyecto de investigación en este mismo grupo, entre cuyos objetivos está la medición experimental de las propiedades mecánicas del tejido fibroso. Dicho tejido ha sido obtenido de los mismos callos de fractura de metatarso de oveja de los que se tomaron las muestras necesarias para los ensayos experimentales realizados en esta tesis, por lo que estos resultados son claves para la validación del modelo micromecánico propuesto.
- El modelo de remodelación ósea interna utilizado en el capítulo 7 es mecanobiológico, mientras que el de remodelación ósea externa, aunque algo más complejo que el del capítulo 5, es fenomenológico como este. Esto limita la posibilidad de ajustar dicho modelo a las observaciones clínicas acerca de la reabsorción de callos de fractura.
- El modelo musculoesquelético de la pierna utilizado en el capítulo 7 es demasiado simplista. Modela toda la musculatura y los tejidos blandos que rodean al hueso como un único volumen con la forma de un cilindro hueco perfecto. El modelo de comportamiento mecánico del músculo también es muy simple. No se ha analizado con mucho detalle la interacción del músculo con el hueso por un lado y con la piel por el otro. En definitiva, se han realizado muchas simplificaciones que están justificadas por la complejidad del modelo, pero que pueden estar afectando enormemente a los resultados obtenidos en esta tesis.
- El modelo debería partir de una situación inicial en la que el canal medular estuviera completamente cerrado. En ese caso se estaría simulando el proceso de curación del

callo por completo. Sin embargo, esa fase del proceso quedó fuera del alcance de esta tesis por su complejidad numérica. Así, se partió de una situación inicial en la que ya se había formado el endosteo en la zona del callo, aunque con un diámetro muy pequeño para simular el mayor tiempo de curación posible.

- En el modelo de remodelación ósea del callo no se ha contemplado la remodelación ósea interna del mismo. Existen evidencias de que esta comienza durante el período simulado en esta tesis y por tanto coexistirían la remodelación ósea interna y externa, pero no se ha contemplado aquí por simplificar el modelo. Hacerlo exigiría el desarrollo de un modelo micromecánico de la mezcla de tejido fibroso y tejido lamelar remodelado. Esto sería bastante complejo pero tendría poca influencia en los resultados, ya que el proceso de remodelación ósea interna es muy lento y la cantidad de tejido remodelado es muy poca. Por ello tendría que pasar mucho tiempo para que se notasen los efectos de la remodelación ósea interna del callo.

8.2. Aportaciones originales

A continuación se enumeran las contribuciones originales de esta tesis.

- Medición experimental de la composición volumétrica del tejido fibroso presente en un callo óseo de fractura en ovejas.
- Desarrollo de un nuevo protocolo para la determinación de la fracción de ceniza del tejido óseo.
- Modelo micromecánico multiescala para la estimación de las propiedades mecánicas del tejido óseo fibroso, incluyendo la variación del contenido de mineral y de la alineación de las fibras de colágeno.
- Adaptación de un modelo de remodelación ósea externa fenomenológico para incluir el efecto del estímulo mecánico superficial e implementación combinada del mismo junto con un modelo de remodelación ósea interna mecanobiológico.
- Estimación de la interacción del músculo sobre el hueso durante la contracción muscular y su efecto ante la presencia de un callo óseo de fractura.
- Simulación del proceso de reabsorción de un callo óseo de fractura mediante el modelo de remodelación combinada propuesto.

8.3. Desarrollos futuros

El trabajo realizado en esta tesis ha sido intenso y ha dado muchos frutos pero ha servido para plantear más preguntas que respuestas ha dado. Es un trabajo preliminar, en el que se ha abierto una línea de investigación dentro del grupo y, por tanto, es mucho el horizonte de mejora que tiene el trabajo. En efecto, la biomecánica es una ciencia relativamente joven y por tanto en continuo crecimiento. Cada día surgen nuevas investigaciones que aclaran aspectos no conocidos de la remodelación ósea, tales como la actividad celular, secuenciación en las fases de la remodelación, experimentación, etc., y que permitirán mejorar considerablemente los modelos numéricos propuestos aquí. Sirvan de ejemplo las líneas futuras de investigación enumeradas a continuación. No son las únicas posibles, pero sí las más inmediatas a la vista de los resultados obtenidos y las dificultades encontradas:

- Realizar ensayos experimentales sobre tejido óseo lamelar cortical y tejido fibroso para determinar las propiedades mecánicas de los mismos y compararlas con las estimaciones obtenidas por el modelo micromecánico.
- Dada la gran dispersión de las medidas de composición del tejido fibroso, es conveniente aumentar el tamaño muestral para confirmar los valores obtenidos, principalmente en lo que se refiere al grado de mineralización. Con más medidas también se podrán estudiar otros efectos como la heterogeneidad del callo y la influencia de la edad del tejido en la composición del mismo.
- Modelar el conjunto musculoesquelético de la pierna de forma más detallada y, en la medida de lo posible, con un modelo global de músculo, piel y remodelación ósea. En este modelo se podría estimar el estímulo superficial que los músculos ejercen sobre la superficie del hueso a partir de las cargas de contracción de los músculos, de las restricción que la piel impone a la deformación del músculo y de la geometría exterior del hueso, que iría cambiando con el tiempo.
- Proponer un modelo de remodelación ósea externa mecanobiológico en el que se tuviera en cuenta la actividad de osteoclastos y osteoblastos sobre la superficie del periosteo y endosteo.
- Incluir la remodelación ósea interna del callo durante el proceso de curación del mismo. Para ello es necesario proponer un modelo micromecánico de homogeneización de la mezcla de tejido fibroso y tejido lamelar que tenga en cuenta la heterogeneidad del callo y el tiempo de remodelación.

Apéndice A

Tensor de Eshelby

En el modelo de materiales compuestos con inclusiones diluidas, sección 4.2, se introdujo un tensor conocido como tensor de Eshelby, \mathbf{S} , que relacionaba el eigenstrain, $\boldsymbol{\varepsilon}^*$, con la deformación de la inclusión, $\boldsymbol{\varepsilon}^i$:

$$\boldsymbol{\varepsilon}^i = \mathbf{S} \boldsymbol{\varepsilon}^* \quad (\text{A.1})$$

Este tensor de cuarto orden, que depende exclusivamente de la geometría de las inclusiones y de las propiedades de la matriz en la que están embebidas, se determina a partir de la teoría potencial aplicada en el material en forma de ecuaciones integrales [169], que en el caso de que la inclusión sea elipsoidal toma valores homogéneos y finitos en toda la inclusión [57]. Por el contrario, para cualquier otra geometría dichas expresiones no son homogéneas en el dominio de la inclusión y toman valores infinitos en la frontera matriz-inclusión [56, 202], por lo que su uso en inclusiones no elipsoidales queda fuera del alcance de esta tesis.

En primer lugar se estudiará el caso de una inclusión diluida en una matriz isótropa, y a continuación se ampliará al caso de una matriz con cualquier tipo de simetría.

A.1. Matriz Isótropa

Para el caso de una inclusión elipsoidal de semiejes $a > b > c$ embebida en una matriz isótropa con un coeficiente de Poisson ν , Eshelby obtuvo las siguientes expresiones [57, 121]:

$$S_{iiii} = \frac{3}{8\pi(1-\nu)} x^2 I_{xx} + \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} I_x \quad (\text{A.2a})$$

$$S_{iijj} = \frac{3}{8\pi(1-\nu)} y^2 I_{xy} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} I_x \quad (\text{A.2b})$$

$$S_{ijij} = \frac{3}{16\pi(1-\nu)}(x^2 + y^2)I_{xy} + \frac{1-2\nu}{16\pi(1-\nu)}(I_x + I_y) \quad (\text{A.2c})$$

$$I_x = 2\pi abc \int_0^\infty \frac{du}{(a^2 + u)^{\frac{1}{2}}(b^2 + u)^{\frac{1}{2}}(c^2 + u)^{\frac{1}{2}}(x^2 + u)} \quad (\text{A.2d})$$

$$I_{xx} = 2\pi abc \int_0^\infty \frac{du}{(a^2 + u)^{\frac{1}{2}}(b^2 + u)^{\frac{1}{2}}(c^2 + u)^{\frac{1}{2}}(x^2 + u)^2} \quad (\text{A.2e})$$

$$I_{xy} = \frac{2\pi}{3}abc \int_0^\infty \frac{du}{(a^2 + u)^{\frac{1}{2}}(b^2 + u)^{\frac{1}{2}}(c^2 + u)^{\frac{1}{2}}(x^2 + u)(y^2 + u)} \quad (\text{A.2f})$$

siendo $i \neq j$ ($i, j = 1, 2, 3$) y x e y calculados a partir de i, j como:

$$x = \begin{cases} a & i = 1 \\ b & i = 2 \\ c & i = 3 \end{cases} \quad (\text{A.3a})$$

$$y = \begin{cases} a & j = 1 \\ b & j = 2 \\ c & j = 3 \end{cases} \quad (\text{A.3b})$$

Los términos integrales I_x , I_{xx} e I_{xy} cumplen las siguientes propiedades [57]:

$$I_a + I_b + I_c = 4\pi \quad (\text{A.4a})$$

$$I_{xy} = I_{yx} = \frac{I_y - I_x}{3(x^2 - y^2)} \quad (\text{A.4b})$$

$$I_{xa} + I_{xb} + I_{xc} = \frac{4\pi}{3x^2} \quad (\text{A.4c})$$

$$a^2 I_{xa} + b^2 I_{xb} + c^2 I_{xc} = I_x \quad (\text{A.4d})$$

Si se definen los parámetros t , k y k' como:

$$t = \sqrt{\frac{a^2 - c^2}{a^2}} \quad (\text{A.5a})$$

$$k = \sqrt{\frac{a^2 - b^2}{a^2 - c^2}} \quad (\text{A.5b})$$

$$k' = \sqrt{1 - k^2} = \sqrt{\frac{b^2 - c^2}{a^2 - c^2}} \quad (\text{A.5c})$$

se pueden transformar los términos integrales (A.2d) en expresiones dependientes de las funciones elípticas de primera y segunda especie, $F(t; k)$ y $E(t; k)$ respectivamente:

$$I_a = \frac{4\pi abc}{(a^2 - c^2)^{\frac{3}{2}}k^2} (F(t; k) - E(t; k)) \quad (\text{A.6a})$$

$$I_b = \frac{4\pi abc}{(a^2 - c^2)^{\frac{3}{2}} k'^2} \left(E(t; k) - k'^2 F(t; k) - k^2 \frac{t\sqrt{1-t^2}}{\sqrt{1-k^2 t^2}} \right) \quad (\text{A.6b})$$

$$I_c = \frac{4\pi abc}{(a^2 - c^2)^{\frac{3}{2}} k'^2} \left(\frac{t\sqrt{1-k^2 t^2}}{\sqrt{1-t^2}} - E(x; k) \right) \quad (\text{A.6c})$$

definiéndose las funciones elípticas como:

$$F(t; k) = \int_0^t \frac{du}{\sqrt{(1-k^2 u^2)(1-u^2)}} \quad (\text{A.7a})$$

$$E(t; k) = \int_0^t \sqrt{\frac{1-k^2 u^2}{1-u^2}} du \quad (\text{A.7b})$$

A partir de I_a , I_b e I_c , y mediante las relaciones (A.4), se pueden calcular los términos integrales I_{xx} e I_{xy} . A partir de ellos la determinación de las componentes del tensor \mathbf{S} es inmediata. A continuación se presentan ejemplos de inclusiones con formas geométricas que son casos particulares o degeneraciones de un elipsoide: cilindro, esfera y disco.

A.1.1. Cilindro infinito circular ($a \gg b = c$)

Los valores de los términos integrales I_x , I_{xx} e I_{xy} se obtienen imponiendo que la dimensión longitudinal del elipsoide es mucho mayor que las otras dos:

$$I_a = 2\pi b^2 \int_0^\infty \lim_{a \rightarrow \infty} \frac{a}{(a^2 + u)^{\frac{3}{2}} (b^2 + u)} du = 0 \quad (\text{A.8a})$$

$$\begin{aligned} I_b &= 2\pi b^2 \int_0^\infty \lim_{a \rightarrow \infty} \frac{a}{(a^2 + u)^{\frac{1}{2}} (b^2 + u)^2} du = \\ &= 2\pi b^2 \int_0^\infty \frac{1}{(b^2 + u)^2} du = 2\pi b^2 \frac{1}{b^2} = 2\pi \end{aligned} \quad (\text{A.8b})$$

$$I_c = 4\pi - I_a - I_b = 2\pi \quad (\text{A.8c})$$

$$I_{aa} = 2\pi b^2 \int_0^\infty \lim_{a \rightarrow \infty} \frac{a}{(a^2 + u)^{\frac{5}{2}} (b^2 + u)} du = 0 \quad (\text{A.8d})$$

$$I_{ab} = I_{ac} = I_{ba} = I_{ca} = \frac{I_b - I_a}{3(a^2 - b^2)} = \frac{2\pi}{3} \lim_{a \rightarrow \infty} \frac{1}{a^2 - b^2} \approx \frac{2\pi}{3a^2} \quad (\text{A.8e})$$

$$\begin{aligned} I_{bc} = I_{cb} &= \frac{2\pi}{3} b^2 \int_0^\infty \lim_{a \rightarrow \infty} \frac{a}{(a^2 + u)^{\frac{1}{2}} (b^2 + u)^3} du = \\ &= \frac{2\pi}{3} b^2 \int_0^\infty \frac{1}{(b^2 + u)^3} du = \frac{2\pi}{3} b^2 \frac{1}{2b^4} = \frac{\pi}{3b^2} \end{aligned} \quad (\text{A.8f})$$

$$\begin{aligned}
I_{bb} = I_{cc} &= 2\pi b^2 \int_0^\infty \lim_{a \rightarrow \infty} \frac{a}{(a^2 + u)^{\frac{1}{2}} (b^2 + u)^3} du = \\
&= 2\pi b^2 \int_0^\infty \frac{1}{(b^2 + u)^3} du = 2\pi b^2 \frac{1}{2b^4} = \frac{\pi}{b^2}
\end{aligned} \tag{A.8g}$$

y, por tanto, los términos del tensor de Eshelby se calculan en función del coeficiente de Poisson de la matriz isótropa, ν , como:

$$S_{1111} = S_{1122} = S_{1133} = 0 \tag{A.9a}$$

$$S_{2222} = S_{3333} = \frac{3}{8\pi(1-\nu)} b^2 \frac{\pi}{b^2} + \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} 2\pi = \frac{5-4\nu}{8(1-\nu)} \tag{A.9b}$$

$$S_{2211} = S_{3311} = \frac{3}{8\pi(1-\nu)} a^2 \frac{2\pi}{3a^2} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} 2\pi = \frac{\nu}{2(1-\nu)} \tag{A.9c}$$

$$S_{2233} = S_{3322} = \frac{3}{8\pi(1-\nu)} b^2 \frac{\pi}{3b^2} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} 2\pi = \frac{4\nu-1}{8(1-\nu)} \tag{A.9d}$$

$$S_{1212} = S_{1313} = \frac{3}{16\pi(1-\nu)} (a^2 + b^2) \frac{2\pi}{3a^2} + \frac{1-2\nu}{16\pi(1-\nu)} 2\pi \approx \frac{1}{4} \tag{A.9e}$$

$$S_{2323} = \frac{3}{16\pi(1-\nu)} (2b^2) \frac{\pi}{3b^2} + \frac{1-2\nu}{16\pi(1-\nu)} 4\pi = \frac{3-4\nu}{8(1-\nu)} \tag{A.9f}$$

A.1.2. Esfera ($a = b = c$)

Para el caso de la esfera se tiene que las tres dimensiones son iguales, por lo que el cálculo de los términos integrales se simplifica enormemente:

$$I_a = I_b = I_c = 2\pi a^3 \int_0^\infty \frac{1}{(a^2 + u)^{\frac{5}{2}}} du = 2\pi a^3 \frac{2}{3(a^2 + u)^{\frac{3}{2}}} \Big|_\infty^0 = \frac{4\pi}{3} \tag{A.10a}$$

$$I_{aa} = I_{bb} = I_{cc} = 2\pi a^3 \int_0^\infty \frac{1}{(a^2 + u)^{\frac{7}{2}}} du = 2\pi a^3 \frac{2}{5(a^2 + u)^{\frac{5}{2}}} \Big|_\infty^0 = \frac{4\pi}{5a^2} \tag{A.10b}$$

$$I_{ab} = I_{ac} = I_{ba} = I_{bc} = I_{ca} = I_{cb} = \frac{2}{3}\pi a^3 \int_0^\infty \frac{1}{(a^2 + u)^{\frac{7}{2}}} du = \frac{4\pi}{15a^2} \tag{A.10c}$$

así como el de las componentes de \mathbf{S} :

$$S_{1111} = S_{2222} = S_{3333} = \frac{3}{8\pi(1-\nu)} a^2 \frac{4\pi}{5a^2} + \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \frac{4\pi}{3} = \frac{7-5\nu}{15(1-\nu)} \tag{A.11a}$$

$$\begin{aligned}
S_{1122} = S_{1133} = S_{2211} = S_{2233} = S_{3311} = S_{3322} &= \frac{3}{8\pi(1-\nu)} a^2 \frac{4\pi}{15a^2} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \frac{4\pi}{3} = \\
&= \frac{5\nu-1}{15(1-\nu)} \quad (\text{A.11b})
\end{aligned}$$

$$S_{1212} = S_{1313} = S_{2323} = \frac{3}{16\pi(1-\nu)} 2a^2 \frac{4\pi}{15a^2} + \frac{1-2\nu}{16\pi(1-\nu)} 2 \frac{4\pi}{3} = \frac{4-5\nu}{15(1-\nu)} \quad (\text{A.11c})$$

A.1.3. Disco ($a = b \gg c$)

Por último se contempla el caso de un elipsoide cuyo espesor es mucho menor que las otras dos dimensiones y, por tanto, se puede aproximar a un disco:

$$\begin{aligned}
I_a = I_b &= 2a^2 c \pi \int_0^\infty \frac{du}{(a^2 + u)^2 (c^2 + u)^{\frac{1}{2}}} \approx 2a^2 c \pi \int_0^\infty \frac{du}{(a^2 + u)^2 u^{\frac{1}{2}}} = \\
&= \left\| \begin{array}{l} t = \sqrt{u} \\ dt = \frac{du}{2\sqrt{u}} = \frac{du}{2t} \end{array} \right\| = 4a^2 c \pi \int_0^\infty \frac{dt}{(a^2 + t^2)^2} = \\
&= 4a^2 c \pi \left[\frac{t}{2a^2(a^2 + t^2)} + \frac{\arctan \frac{t}{a}}{2a^3} \right]_0^\infty = 4a^2 c \pi \frac{\pi}{4a^3} = \frac{c\pi^2}{a} \quad (\text{A.12a})
\end{aligned}$$

$$I_c = 4\pi - I_a - I_b = 4\pi - \frac{2c\pi^2}{a} \quad (\text{A.12b})$$

$$I_{ac} = I_{bc} = I_{ca} = I_{cb} = \frac{I_c - I_a}{3(a^2 - c^2)} = \frac{4\pi - \frac{2c\pi^2}{a} - \frac{c\pi^2}{a}}{3(a^2 - c^2)} \approx \frac{4a\pi - 3c\pi^2}{3a^3} \quad (\text{A.12c})$$

$$\begin{aligned}
I_{cc} &= \frac{1}{c^2} (I_c - 2a^2 I_{ca}) = \frac{4\pi - \frac{2c\pi^2}{a} - 2a^2 \frac{4a\pi - 3c\pi^2}{3a^3}}{c^2} = \\
&= \frac{12a\pi - 6c\pi^2 - 8a\pi + 6c\pi^2}{3ac^2} = \frac{4a\pi}{3ac^2} = \frac{4\pi}{3c^2} \quad (\text{A.12d})
\end{aligned}$$

$$I_{aa} + I_{ab} = \frac{4\pi}{3a^2} - I_{ac} = \frac{4\pi}{3a^2} - \frac{4a\pi - 3c\pi^2}{3a^3} = \frac{c\pi^2}{a^3} \quad (\text{A.12e})$$

Sin embargo, si $a = b$, por definición de sus expresiones integrales (ecs. (A.2e) y (A.2f)) se tiene que $I_{aa} = 3I_{ab}$, por lo que:

$$I_{ab} = I_{ba} = \frac{c\pi^2}{4a^3} \quad (\text{A.13a})$$

$$I_{aa} = I_{bb} = \frac{3c\pi^2}{4a^3} \quad (\text{A.13b})$$

En cuanto a las componentes de \mathbf{S} :

$$S_{1111} = S_{2222} = \frac{3a^2}{8\pi(1-\nu)} \frac{3c\pi^2}{4a^3} + \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \frac{c\pi^2}{a} = \frac{\pi(13-8\nu)}{32(1-\nu)} \frac{c}{a} \quad (\text{A.14a})$$

$$S_{3333} = \frac{3c^2}{8\pi(1-\nu)} \frac{4\pi}{3c^2} + \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \left(4\pi - \frac{2c\pi^2}{a} \right) = 1 - \frac{\pi(1-2\nu)}{4(1-\nu)} \frac{c}{a} \quad (\text{A.14b})$$

$$S_{1122} = S_{2211} = \frac{3a^2}{8\pi(1-\nu)} \frac{c\pi^2}{4a^3} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \frac{c\pi^2}{a} = \frac{\pi(8\nu-1)}{32(1-\nu)} \frac{c}{a} \quad (\text{A.14c})$$

$$S_{1133} = S_{2233} = \frac{3c^2}{8\pi(1-\nu)} \frac{4a\pi - 3c\pi^2}{3a^3} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \frac{c\pi^2}{a} \approx \frac{\pi(2\nu-1)}{8(1-\nu)} \frac{c}{a} \quad (\text{A.14d})$$

$$S_{3311} = S_{3322} = \frac{3a^2}{8\pi(1-\nu)} \frac{4a\pi - 3c\pi^2}{3a^3} - \frac{1-2\nu}{8\pi(1-\nu)} \left(4\pi - \frac{2c\pi^2}{a} \right) = \frac{8\nu - \frac{c\pi}{a}(1+4\nu)}{8(1-\nu)} \quad (\text{A.14e})$$

$$S_{1212} = \frac{6a^2}{16\pi(1-\nu)} \frac{c\pi^2}{4a^3} + \frac{1-2\nu}{16\pi(1-\nu)} \frac{2c\pi^2}{a} = \frac{\pi(7-8\nu)}{32(1-\nu)} \frac{c}{a} \quad (\text{A.14f})$$

$$S_{1313} = S_{2323} = \frac{3(a^2 + c^2)}{16\pi(1-\nu)} \frac{4a\pi - 3c\pi^2}{3a^3} + \frac{1-2\nu}{16\pi(1-\nu)} \left(\frac{c\pi^2}{a} + 4\pi - \frac{2c\pi^2}{a} \right) \approx \frac{1}{2} - \frac{\pi(2-\nu)}{8(1-\nu)} \frac{c}{a} \quad (\text{A.14g})$$

A.2. Matriz Anisótropa

Se analiza ahora el caso general en el que la inclusión elipsoidal está embebida en una matriz de material sin ningún tipo de simetría elástica (anisótropo), con un tensor de rigidez \mathbf{C} . En este caso la expresión utilizada para el cálculo del tensor de Eshelby se complica enormemente. Mura [169] realiza un desarrollo bastante complejo en el que estima dicho tensor como:

$$S_{ijmn} = \frac{1}{8\pi} C_{pqmn} \int_{-1}^1 \int_0^\pi (G_{ipjq}(\boldsymbol{\xi}) + G_{jpqi}(\boldsymbol{\xi})) d\zeta_3 d\theta \quad (\text{A.15})$$

donde $i, j, m, n = 1, 2, 3$, y la variable $\boldsymbol{\xi}$ es función de las variables de integración ζ_3 y θ :

$$\left. \begin{aligned} \xi_1 &= \frac{\zeta_1}{a} \\ \xi_2 &= \frac{\zeta_2}{b} \\ \xi_3 &= \frac{\zeta_3}{c} \end{aligned} \right\} \begin{aligned} \zeta_1 &= \sqrt{1 - \zeta_3^2} \cos \theta \\ \zeta_2 &= \sqrt{1 - \zeta_3^2} \sin \theta \\ \zeta_3 &= \zeta_3 \end{aligned} \quad (\text{A.16})$$

El tensor \mathbf{G} es calculado a partir de la variable $\boldsymbol{\xi}$ como:

$$G_{ijkl}(\boldsymbol{\varepsilon}) = \xi_k \xi_l \frac{N_{ij}(\boldsymbol{\xi})}{D(\boldsymbol{\xi})} \quad (\text{A.17})$$

donde aparecen dos nuevas variables, un tensor \mathbf{N} de segundo orden y un escalar D , los cuales pueden ser calculados a partir del tensor de segundo orden \mathbf{K} , y del tensor de tercer orden ε , el tensor permutación, de la siguiente forma:

$$N_{ij}(\boldsymbol{\xi}) = \frac{1}{2} \varepsilon_{ikl} \varepsilon_{jmn} K_{km} K_{ln} \quad (\text{A.18a})$$

$$D(\boldsymbol{\xi}) = \varepsilon_{mnl} K_{m1} K_{n2} K_{l3} \quad (\text{A.18b})$$

siendo dichos tensores:

$$K_{ik} = C_{ijkl} \xi_j \xi_l \quad (\text{A.19a})$$

$$\varepsilon_{ijk} = \begin{cases} +1 & (i, j, k) = (1, 2, 3), (2, 3, 1), (3, 1, 2) \\ -1 & (i, j, k) = (3, 2, 1), (2, 1, 3), (1, 3, 2) \\ 0 & i = j, j = k, k = i \end{cases} \quad (\text{A.19b})$$

Apéndice B

Inclusiones periódicas

En el capítulo 4 se ha visto la forma de estimar el tensor de comportamiento de un material de tensor de rigidez \mathbf{C}_P , compuesto por inclusiones dispuestas de forma periódica en el seno de una matriz [173]:

$$\mathbf{C}_P = \mathbf{C}_m \left\{ \mathbf{1} - \xi \left[(\mathbf{C}_m - \mathbf{C}_i)^{-1} \mathbf{C}_m - \mathbf{P} \right]^{-1} \right\} \quad (\text{B.1})$$

donde \mathbf{C}_m y \mathbf{C}_i son los tensores de rigidez de la matriz y la inclusión, respectivamente, ξ es la fracción volumétrica de la inclusión en el sólido y \mathbf{P} es un operador tensorial para inclusiones de forma genérica en una estructura periódica. Dicho operador tensorial se estima en función de la forma de la inclusión y del tensor de comportamiento de la matriz en la que está embebida, tal y como se hizo en el anexo A para el tensor de Eshelby en materiales con distribución diluida. De hecho, en el caso de que ξ sea muy pequeño se tiene [173]:

$$\lim_{\xi \rightarrow 0} \mathbf{P} = \mathbf{S} \quad (\text{B.2})$$

B.1. Matriz Anisótropa. Caso general

Si la matriz del composite no tiene ningún tipo de simetría elástica (material anisótropo general) la forma de calcular el operador tensorial \mathbf{P} es la siguiente [173]:

$$\hat{\mathbf{P}} = \sum_{\xi}' f g(\xi) g(-\xi) F\hat{\mathbf{P}}(\xi) \quad (\text{B.3})$$

donde el gorro ^ hace referencia a que el tensor en cuestión está en notación de 2 índices.

ξ es la variable del desarrollo de Fourier que será definida más adelante¹, f es la fracción volumétrica de inclusión dentro de la celdilla periódica (y, por tanto, $f = \xi$), el sumatorio \sum_{ξ}' recorre todos los valores enteros de $\xi \in [-\infty, \infty]$ sin incluir el 0, y $g(\xi)$ es una función que depende de la forma de la inclusión. Los términos de \mathbf{FP} , de 4 índices, se definen como:

$$FP_{ijkl}(\xi) = \text{sym} \left[\xi_i (\xi \mathbf{C}^m \xi)_{jm}^{-1} \xi_n \right] : C_{mnkl}^m \quad (\text{B.4})$$

donde \mathbf{C}^m es el tensor de rigidez de la matriz (aquí se ha indicado la m de matriz como superíndice para diferenciarlo de los índices del tensor). Además, la variable ξ se define a partir del tamaño de la celda periódica, a_i , y de los números enteros n_i como:

$$\xi_i = \frac{n_i \pi}{a_i} \quad n_i = \pm 1, \pm 2, \dots, \pm N \quad i = 1, 2, 3 \quad (\text{B.5})$$

B.2. Matriz Isótropa

En el caso de que la matriz tenga un comportamiento isótropo se simplifica bastante el cálculo, pues sólo aparece en la definición del operador tensorial \mathbf{P} el coeficiente de Poisson de la matriz ν_m . De esta forma se llega a que:

$$P_{ijkl} = \frac{1}{2} (\delta_{il} P_{I(j,k)} + \delta_{ik} P_{I(j,l)} + \delta_{jl} P_{I(i,k)} + \delta_{jk} P_{I(i,l)}) - \frac{P_{I(i,j)J(k,l)}}{1 - \nu_m} + \frac{\nu_m \delta_{kl} P_{I(i,j)}}{1 - \nu_m} \quad (\text{B.6})$$

donde δ_{ij} son las componentes del tensor identidad de segundo orden o delta de Kronecker, y las funciones P_I y P_{IJ} se definen a partir de los índices i, j, k y l como:

$$P_{I(i,j)} = \sum_{\xi}' f g(\xi) g(-\xi) h_{I(i,j)}(\xi) \quad (\text{B.7a})$$

$$P_{I(i,j)J(k,l)} = \sum_{\xi}' f g(\xi) g(-\xi) h_{I(i,j)}(\xi) h_{J(k,l)}(\xi) \quad (\text{B.7b})$$

Las funciones $h_{I(i,j)}$ y $h_{J(k,l)}$ se calculan en función de las componentes adimensionalizadas de ξ ($\bar{\xi}_i = \frac{\xi_i}{|\xi|}$) como:

$$h_1 = \bar{\xi}_1^2 \quad h_2 = \bar{\xi}_2^2 \quad h_3 = \bar{\xi}_3^2 \quad (\text{B.8a})$$

$$h_4 = \bar{\xi}_2 \bar{\xi}_3 \quad h_5 = \bar{\xi}_1 \bar{\xi}_3 \quad h_6 = \bar{\xi}_1 \bar{\xi}_2 \quad (\text{B.8b})$$

¹No confundir la variable ξ , fracción volumétrica de inclusión en el material, con ξ , en negrita, variable que aparece en el desarrollo de Fourier de una función periódica, o con ξ_i , las componentes de ξ .

Los subíndices $I(i, j)$ (o $J(i, j)$) de las ecs. (B.6), (B.7) y (B.8) toman los valores $I(1, 1) = 1$, $I(2, 2) = 2$, $I(3, 3) = 3$, $I(2, 3) = 4$, $I(1, 3) = 5$, $I(1, 2) = 6$.

B.3. La función integral $g(\xi)$

Una vez que se tiene la expresión del tensor periódico \mathbf{P} solo queda calcular el valor de la función $g(\xi)$ en función del tipo de inclusión que se tenga. Esta función se define formalmente como [173]:

$$g(\xi) = \frac{1}{V} \int_U \exp(i\xi \mathbf{x}) dV_x \quad (\text{B.9})$$

donde U es el dominio espacial ocupado por la inclusión y V es su volumen. A continuación se calcula el valor de la función $g(\xi)$ para los tres tipos de geometría utilizadas a lo largo de esta tesis: inclusiones paralelepípedicas como el mineral de hidroxiapatita puro, inclusiones cilíndricas infinitas como las fibras de colágeno en la fase colágeno mojado o los canalículos del osteocito, e inclusiones elipsoidales como los propios osteocitos o el mineral de hidroxiapatita si se considera amorfo, en cuyo caso se modela como un elipsoide.

B.3.1. Inclusiones paralelepípedicas

En la fig. B.1 se puede observar el esquema de una celda periódica paralelepípedica de dimensiones $2a_i$ con una inclusión de forma paralelepípedica también y de dimensiones $2l_i$. La fracción volumétrica de dicha celda será, por tanto:

$$f = \frac{V_{\text{inclusión}}}{V_{\text{celda}}} = \frac{l_1 l_2 l_3}{a_1 a_2 a_3} \quad (\text{B.10})$$

Al tratarse de una geometría tan sencilla se ha incluido el desarrollo completo para la obtención de la función integral $g(\xi)$. Se tiene que la integral de volumen en el dominio de la inclusión, al ser esta de geometría paralelepípedica, puede ser dividida en tres integrales simples [173, 174]:

$$g(\xi) = \frac{1}{8l_1 l_2 l_3} \int_{-l_1}^{l_1} \exp(i\xi_1 x) dx \int_{-l_2}^{l_2} \exp(i\xi_2 y) dy \int_{-l_3}^{l_3} \exp(i\xi_3 z) dz \quad (\text{B.11})$$

Se resuelve cualquiera de dichas integrales de la siguiente forma. Las otras dos integrales serán equivalentes y solo habrá que cambiar el índice convenientemente:

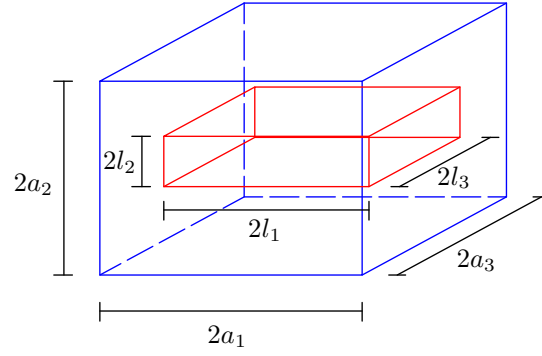


Figura B.1: Celda unitaria paralelepípedica.

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2l_1} \int_{-l_1}^{l_1} \exp(i\xi_1 x) dx &= \frac{1}{2l_1} \frac{\exp(i\xi_1 x)}{i\xi_1} \Big|_{-l_1}^{l_1} = \\
 &= \frac{1}{2l_1} \left[\frac{\cos(\xi_1 l_1) + i \sin(\xi_1 l_1)}{i\xi_1} - \frac{\cos(-\xi_1 l_1) + i \sin(-\xi_1 l_1)}{i\xi_1} \right] = \\
 &= \frac{1}{2l_1} \frac{2i \sin(\xi_1 l_1)}{i\xi_1} = \frac{\sin(\xi_1 l_1)}{\xi_1 l_1} \quad (B.12)
 \end{aligned}$$

y por tanto:

$$g_{\text{paralelep}}(\boldsymbol{\xi}) = \frac{\sin(\xi_1 l_1) \sin(\xi_2 l_2) \sin(\xi_3 l_3)}{\xi_1 \xi_2 \xi_3 l_1 l_2 l_3} \quad (B.13)$$

B.3.2. Inclusiones cilíndricas infinitas

En la fig. B.2 se representa el caso de una inclusión cilíndrica de longitud $l \leq a$. La fracción volumétrica será:

$$f = \frac{\pi b^2 l}{4a^3} \quad (B.14)$$

siendo la expresión de la función integral g [107, 173, 174]:

$$g(\boldsymbol{\xi}) = \frac{2J_1(\zeta) \sin \phi}{\zeta \phi} \quad (B.15a)$$

$$\zeta = \frac{b\pi}{a} \sqrt{n_1^2 + n_2^2} \quad (B.15b)$$

$$\phi = \pi n_3 \frac{l}{a} \quad (B.15c)$$

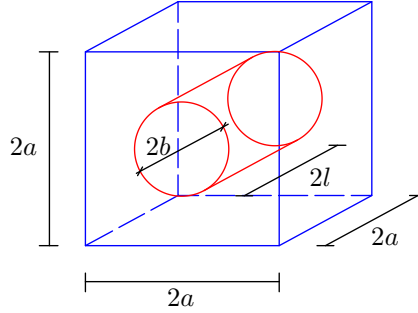


Figura B.2: Celda unitaria cilíndrica infinita.

donde J_1 es la función de Bessel de primera especie. El eje del cilindro está en la dirección 3. En el caso de que la inclusión sea de longitud infinita (o pueda asemejarse a tal caso), $l = a$:

$$f = \frac{\pi b^2}{4a^2} \quad (\text{B.16a})$$

$$g_{\text{cilíndrica}}(\xi) = \frac{2J_1(\zeta)}{\zeta} \quad (\text{B.16b})$$

$$\zeta = 2\pi \sqrt{\frac{f}{\pi}(n_1^2 + n_2^2)} \quad (\text{B.16c})$$

B.3.3. Inclusiones elipsoidales

El último caso en el que se van a particularizar las ecuaciones es el de inclusiones elipsoidales de semiejes b_1 , b_2 y b_3 (fig. B.3), cuyo volumen será $V_{\text{inclusión}} = \frac{4\pi}{3}b_1b_2b_3$. De igual forma que en los casos anteriores, la fracción volumétrica de esta geometría será:

$$f = \frac{\pi b_1b_2b_3}{6L^3} \quad (\text{B.17})$$

donde $2L$ es la dimensión de la celda cúbica periódica. La función integral $g(\xi)$ se calcula como [173]:

$$g_{\text{elipsoidal}}(\xi) = \frac{3 \sin(\eta) - \eta \cos(\eta)}{\eta^3} \quad (\text{B.18a})$$

$$\eta = \frac{\pi}{2L} \sqrt{(n_1b_1)^2 + (n_2b_2)^2 + (n_3b_3)^2} \quad (\text{B.18b})$$

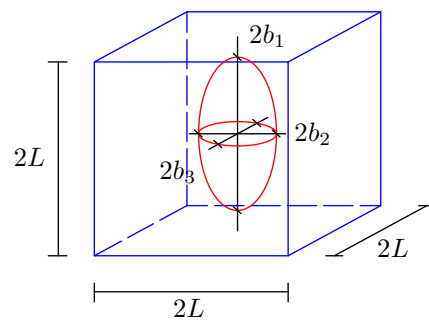


Figura B.3: Celda unitaria elipsoidal.

Apéndice C

Simetrización de un tensor de comportamiento anisótropo

El tensor de rigidez de un material con una cierta simetría elástica, $\hat{\mathbf{C}}^1$, puede ser aproximado por un tensor de rigidez efectivo con una simetría superior, $\hat{\mathbf{C}}^{eff}$, mediante un método de simetrización desarrollado por Cowin y cols. [42] a partir de los trabajos de Hill [99]. A pesar de que estos autores realizan el desarrollo de forma general, aquí solo se va a detallar el proceso en dos casos, que son los de mayor interés por su extendido uso en diversas aplicaciones: (1) la obtención de un tensor de rigidez efectivo con simetría transversalmente isotropa o hexagonal, $(\hat{\mathbf{C}}^{eff,H})$ a partir de un tensor de rigidez ortótropo, $\hat{\mathbf{C}}^O$ y (2) la obtención de un tensor de rigidez efectivo isotropo $(\hat{\mathbf{C}}^{eff,I})$, igualmente a partir del tensor de rigidez ortótropo, $\hat{\mathbf{C}}^O$. Básicamente, el método se basa en utilizar la ecuación conocida como desigualdad generalizada de Hill [42, 99]:

$$\Lambda_k^R \leq \Lambda_k^{eff} \leq \Lambda_k^V \quad \forall k = 1, \dots, 6 \quad (\text{C.1})$$

y consiste en obtener los límites superior (Voigt, V) e inferior (Reuss, R) de los autovalores Λ_k de $\hat{\mathbf{C}}$, y a partir de ellos estimar las constantes del tensor como un promedio de dichos límites.

¹El gorro $\hat{}$ hace referencia a que el tensor de rigidez está dado en notación de Kelvin de 2 índices y, por tanto, puede ser tratado como una matriz 6x6.

C.1. Simetría hexagonal (o isotropía transversal)

El tensor de rigidez con simetría hexagonal, $\hat{\mathbf{C}}^H$, con dirección preferente la dirección 3, tiene la forma:

$$\hat{\mathbf{C}}^H = \begin{bmatrix} \hat{C}_{11}^H & \hat{C}_{12}^H & \hat{C}_{13}^H & 0 & 0 & 0 \\ \hat{C}_{12}^H & \hat{C}_{11}^H & \hat{C}_{13}^H & 0 & 0 & 0 \\ \hat{C}_{13}^H & \hat{C}_{13}^H & \hat{C}_{33}^H & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \hat{C}_{44}^H & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{C}_{44}^H & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{C}_{11}^H - \hat{C}_{12}^H \end{bmatrix} \quad (\text{C.2a})$$

mientras que el correspondiente tensor de flexibilidad, $\hat{\mathbf{S}}^H$, será:

$$\hat{\mathbf{S}}^H = \begin{bmatrix} \hat{S}_{11}^H & \hat{S}_{12}^H & \hat{S}_{13}^H & 0 & 0 & 0 \\ \hat{S}_{12}^H & \hat{S}_{11}^H & \hat{S}_{13}^H & 0 & 0 & 0 \\ \hat{S}_{13}^H & \hat{S}_{13}^H & \hat{S}_{33}^H & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \hat{S}_{44}^H & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{S}_{44}^H & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{S}_{11}^H - \hat{S}_{12}^H \end{bmatrix} \quad (\text{C.2b})$$

Para el cálculo del límite inferior (de Reuss) de los autovalores, $\Lambda_k^{R,H}$, se buscan los autovalores de $\hat{\mathbf{S}}^H$ que satisfacen la ecuación:

$$\left(\hat{\mathbf{S}}^H - \frac{1}{\Lambda_k^{R,H}} \hat{\mathbf{I}} \right) \hat{\mathbf{N}} = 0 \quad (\text{C.3})$$

siendo $\hat{\mathbf{I}}$ la matriz identidad 6x6 y $\hat{\mathbf{N}}$ los autovectores de $\hat{\mathbf{S}}^H$. De esta forma se obtienen los 6 autovalores siguientes, los dos últimos de multiplicidad 2:

$$\Lambda_{(1)}^{R,H} = \frac{2}{\hat{S}_{11}^{R,H} + \hat{S}_{12}^{R,H} + \hat{S}_{33}^{R,H} + \sqrt{8 \left(\hat{S}_{13}^{R,H} \right)^2 + \left(\hat{S}_{11}^{R,H} + \hat{S}_{12}^{R,H} - \hat{S}_{33}^{R,H} \right)^2}} \quad (\text{C.4a})$$

$$\Lambda_{(2)}^{R,H} = \frac{2}{\hat{S}_{11}^{R,H} + \hat{S}_{12}^{R,H} + \hat{S}_{33}^{R,H} - \sqrt{8 \left(\hat{S}_{13}^{R,H} \right)^2 + \left(\hat{S}_{11}^{R,H} + \hat{S}_{12}^{R,H} - \hat{S}_{33}^{R,H} \right)^2}} \quad (\text{C.4b})$$

$$\Lambda_{(3,6)}^{R,H} = \frac{1}{\hat{S}_{11}^{R,H} - \hat{S}_{12}^{R,H}} \quad (\text{C.4c})$$

$$\Lambda_{(4,5)}^{R,H} = \frac{1}{\hat{S}_{44}^{R,H}} \quad (\text{C.4d})$$

Para el cálculo del límite superior (de Voigt), $\Lambda_k^{V,H}$, se procede de igual forma sobre la ecuación:

$$\left(\hat{\mathbf{C}}^H - \Lambda_k^{R,H} \hat{\mathbf{I}}\right) \hat{\mathbf{N}} = 0 \quad (\text{C.5})$$

obteniéndose los siguientes autovalores:

$$\Lambda_{(1)}^{V,H} = \frac{\hat{C}_{11}^{V,H} + \hat{C}_{12}^{V,H} + \hat{C}_{33}^{V,H} + \sqrt{8 \left(\hat{C}_{13}^{V,H}\right)^2 + \left(\hat{C}_{11}^{V,H} + \hat{C}_{12}^{V,H} - \hat{C}_{33}^{V,H}\right)^2}}{2} \quad (\text{C.6a})$$

$$\Lambda_{(2)}^{V,H} = \frac{\hat{C}_{11}^{V,H} + \hat{C}_{12}^{V,H} + \hat{C}_{33}^{V,H} - \sqrt{8 \left(\hat{C}_{13}^{V,H}\right)^2 + \left(\hat{C}_{11}^{V,H} + \hat{C}_{12}^{V,H} - \hat{C}_{33}^{V,H}\right)^2}}{2} \quad (\text{C.6b})$$

$$\Lambda_{(3,6)}^{V,H} = \hat{C}_{11}^{V,H} - \hat{C}_{12}^{V,H} \quad (\text{C.6c})$$

$$\Lambda_{(4,5)}^{V,H} = \hat{C}_{44}^{V,H} \quad (\text{C.6d})$$

En cuanto a los autovalores del tensor efectivo con simetría hexagonal, $\Lambda_k^{eff,H}$, se tienen expresiones análogas a (C.6):

$$\Lambda_{(1)}^{eff,H} = \frac{\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} + \hat{C}_{33}^{eff,H} + \sqrt{8 \left(\hat{C}_{13}^{eff,H}\right)^2 + \left(\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} - \hat{C}_{33}^{eff,H}\right)^2}}{2} \quad (\text{C.7a})$$

$$\Lambda_{(2)}^{eff,H} = \frac{\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} + \hat{C}_{33}^{eff,H} - \sqrt{8 \left(\hat{C}_{13}^{eff,H}\right)^2 + \left(\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} - \hat{C}_{33}^{eff,H}\right)^2}}{2} \quad (\text{C.7b})$$

$$\Lambda_{(3,6)}^{eff,H} = \hat{C}_{11}^{eff,H} - \hat{C}_{12}^{eff,H} \quad (\text{C.7c})$$

$$\Lambda_{(4,5)}^{eff,H} = \hat{C}_{44}^{eff,H} \quad (\text{C.7d})$$

Los valores de $\hat{S}_{ij}^{R,H}$ y $\hat{C}_{ij}^{V,H}$ que aparecen en las ecs. (C.4) y (C.6) se obtienen como un promedio de las constantes ortótropas del material [41, 42, 91]:

$$\hat{S}_{11}^{R,H} = \frac{3\hat{S}_{11}^O + 2\hat{S}_{12}^O + 3\hat{S}_{22}^O + 2\hat{S}_{66}^O}{8} \quad (\text{C.8a})$$

$$\hat{S}_{12}^{R,H} = \frac{\hat{S}_{11}^O + 6\hat{S}_{12}^O + \hat{S}_{22}^O - 2\hat{S}_{66}^O}{8} \quad (\text{C.8b})$$

$$\hat{S}_{13}^{R,H} = \frac{\hat{S}_{13}^O + \hat{S}_{23}^O}{2} \quad (\text{C.8c})$$

$$\hat{S}_{33}^{R,H} = \hat{S}_{33}^O \quad (\text{C.8d})$$

$$\hat{S}_{44}^{R,H} = \frac{\hat{S}_{44}^O + \hat{S}_{55}^O}{2} \quad (\text{C.8e})$$

$$\hat{C}_{11}^{V,H} = \frac{3\hat{C}_{11}^O + 2\hat{C}_{12}^O + 3\hat{C}_{22}^O + 2\hat{C}_{66}^O}{8} \quad (\text{C.9a})$$

$$\hat{C}_{12}^{V,H} = \frac{\hat{C}_{11}^O + 6\hat{C}_{12}^O + \hat{C}_{22}^O - 2\hat{C}_{66}^O}{8} \quad (\text{C.9b})$$

$$\hat{C}_{13}^{V,H} = \frac{\hat{C}_{13}^O + \hat{C}_{23}^O}{2} \quad (\text{C.9c})$$

$$\hat{C}_{33}^{V,H} = \hat{C}_{33}^O \quad (\text{C.9d})$$

$$\hat{C}_{44}^{V,H} = \frac{\hat{C}_{44}^O + \hat{C}_{55}^O}{2} \quad (\text{C.9e})$$

Sustituyendo las ecs. (C.8) y (C.9) en (C.4) y (C.6), respectivamente, y a partir de (C.7) se tiene que:

$$\begin{aligned} & \frac{4}{\hat{S}_{11}^O + \hat{S}_{22}^O + 2\hat{S}_{12}^O + 2\hat{S}_{33}^O + 2\sqrt{2\left(\hat{S}_{13}^O + \hat{S}_{23}^O\right)^2 + \left(\frac{\hat{S}_{11}^O}{2} + \hat{S}_{12}^O + \frac{\hat{S}_{22}^O}{2} - \hat{S}_{33}^O\right)^2}} \leq \\ & \leq \frac{\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} + \hat{C}_{33}^{eff,H} + \sqrt{8\left(\hat{C}_{13}^{eff,H}\right)^2 + \left(\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} - \hat{C}_{33}^{eff,H}\right)^2}}{2} \leq \\ & \leq \frac{\hat{C}_{11}^O + \hat{C}_{22}^O + 2\hat{C}_{12}^O + 2\hat{C}_{33}^O + 2\sqrt{2\left(\hat{C}_{13}^O + \hat{C}_{23}^O\right)^2 + \left(\frac{\hat{C}_{11}^O}{2} + \hat{C}_{12}^O + \frac{\hat{C}_{22}^O}{2} - \hat{C}_{33}^O\right)^2}}{4} \quad (\text{C.10a}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \frac{4}{\hat{S}_{11}^O + \hat{S}_{22}^O + 2\hat{S}_{12}^O + 2\hat{S}_{33}^O - 2\sqrt{2\left(\hat{S}_{13}^O + \hat{S}_{23}^O\right)^2 + \left(\frac{\hat{S}_{11}^O}{2} + \hat{S}_{12}^O + \frac{\hat{S}_{22}^O}{2} - \hat{S}_{33}^O\right)^2}} \leq \\ & \leq \frac{\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} + \hat{C}_{33}^{eff,H} - \sqrt{8\left(\hat{C}_{13}^{eff,H}\right)^2 + \left(\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} - \hat{C}_{33}^{eff,H}\right)^2}}{2} \leq \\ & \leq \frac{\hat{C}_{11}^O + \hat{C}_{22}^O + 2\hat{C}_{12}^O + 2\hat{C}_{33}^O - 2\sqrt{2\left(\hat{C}_{13}^O + \hat{C}_{23}^O\right)^2 + \left(\frac{\hat{C}_{11}^O}{2} + \hat{C}_{12}^O + \frac{\hat{C}_{22}^O}{2} - \hat{C}_{33}^O\right)^2}}{4} \quad (\text{C.10b}) \end{aligned}$$

$$\frac{4}{\hat{S}_{11}^O + \hat{S}_{22}^O - 2\hat{S}_{12}^O + 2\hat{S}_{66}^O} \leq \hat{C}_{11}^{eff,H} - \hat{C}_{12}^{eff,H} \leq \frac{\hat{C}_{11}^O + \hat{C}_{22}^O - 2\hat{C}_{12}^O + 2\hat{C}_{66}^O}{4} \quad (\text{C.10c})$$

$$\frac{2}{\hat{S}_{44}^O + \hat{S}_{55}^O} \leq \hat{C}_{44}^{eff,H} \leq \frac{\hat{C}_{44}^O + \hat{C}_{55}^O}{2} \quad (\text{C.10d})$$

Las desigualdades de la izquierda permiten obtener los límites inferiores de las constantes del tensor de rigidez efectivo con simetría hexagonal, $\hat{C}_{ij}^{eff,H-}$, a partir de las constantes del tensor ortótropo, mientras que las desigualdades de la derecha permiten obtener los límites superiores, $\hat{C}_{ij}^{eff,H+}$. Aún así, se tienen 4 ecuaciones para 5 incógnitas (las 5 constantes del tensor con simetría hexagonal), por lo que es necesario definir una ecuación más. Cowin y cols. [42] definen una nueva variable asociada al tensor $\hat{\mathbf{C}}$, el ángulo α :

$$\tan 2\alpha^{V,H} = \frac{\hat{C}_{11}^{V,H} + \hat{C}_{12}^{V,H} - \hat{C}_{33}^{V,H}}{2\sqrt{2}\hat{C}_{13}^{V,H}} \quad (\text{C.11a})$$

$$\tan 2\alpha^{R,H} = \frac{\hat{S}_{11}^{R,H} + \hat{S}_{12}^{R,H} - \hat{S}_{33}^{R,H}}{2\sqrt{2}\hat{S}_{13}^{R,H}} \quad (\text{C.11b})$$

y a partir de dicha variable definen una nueva desigualdad doble:

$$\tan 2\alpha^{R,H} \leq \tan 2\alpha^{eff,H} \leq \tan 2\alpha^{V,H} \quad (\text{C.12a})$$

$$\frac{\hat{S}_{11}^O + 2\hat{S}_{12}^O + \hat{S}_{22}^O - 2\hat{S}_{33}^O}{2\sqrt{2}(\hat{S}_{13}^O + \hat{S}_{23}^O)} \leq \frac{\hat{C}_{11}^{eff,H} + \hat{C}_{12}^{eff,H} - \hat{C}_{33}^{eff,H}}{2\sqrt{2}\hat{C}_{13}^{eff,H}} \leq \frac{\hat{C}_{11}^O + 2\hat{C}_{12}^O + \hat{C}_{22}^O - 2\hat{C}_{33}^O}{2\sqrt{2}(\hat{C}_{13}^O + \hat{C}_{23}^O)} \quad (\text{C.12b})$$

Las ecs. (C.10) y (C.12b) constituyen un sistema determinado de 5 ecuaciones con 5 incógnitas que puede ser resuelto por la izquierda, obteniéndose $\hat{C}_{11}^{eff,H-}$, $\hat{C}_{12}^{eff,H-}$, $\hat{C}_{13}^{eff,H-}$, $\hat{C}_{33}^{eff,H-}$ y $\hat{C}_{44}^{eff,H-}$, o por la derecha, obteniéndose $\hat{C}_{11}^{eff,H+}$, $\hat{C}_{12}^{eff,H+}$, $\hat{C}_{13}^{eff,H+}$, $\hat{C}_{33}^{eff,H+}$ y $\hat{C}_{44}^{eff,H+}$. Finalmente, es posible construir el tensor de rigidez efectivo con simetría hexagonal, cuyas componentes son $\hat{C}_{ij}^{eff,H}$, realizando un promedio de ambos conjuntos de constantes:

$$\hat{C}_{ij}^{eff,H} = \frac{\hat{C}_{ij}^{eff,H-} + \hat{C}_{ij}^{eff,H+}}{2} \quad (\text{C.13})$$

C.2. Simetría isotrópica

En el caso de que se desee obtener un tensor de rigidez efectivo con simetría isotrópica, $\hat{\mathbf{C}}^{eff,I}$, se realiza un desarrollo similar partiendo de la solución para un material cúbico \mathbf{C} , que se diferencia del material isotrópico en una sola constante. El tensor de rigidez cúbico,

$\hat{\mathbf{C}}^C$, es:

$$\hat{\mathbf{C}}^C = \begin{bmatrix} \hat{C}_{11}^C & \hat{C}_{12}^C & \hat{C}_{12}^C & 0 & 0 & 0 \\ \hat{C}_{12}^C & \hat{C}_{11}^C & \hat{C}_{12}^C & 0 & 0 & 0 \\ \hat{C}_{12}^C & \hat{C}_{12}^C & \hat{C}_{11}^C & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \hat{C}_{44}^C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{C}_{44}^C & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{C}_{44}^C \end{bmatrix} \quad (\text{C.14a})$$

mientras que el correspondiente tensor de flexibilidad, $\hat{\mathbf{S}}^C$, será:

$$\hat{\mathbf{S}}^C = \begin{bmatrix} \hat{S}_{11}^C & \hat{S}_{12}^C & \hat{S}_{12}^C & 0 & 0 & 0 \\ \hat{S}_{12}^C & \hat{S}_{11}^C & \hat{S}_{12}^C & 0 & 0 & 0 \\ \hat{S}_{12}^C & \hat{S}_{12}^C & \hat{S}_{11}^C & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \hat{S}_{44}^C & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{S}_{44}^C & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \hat{S}_{44}^C \end{bmatrix} \quad (\text{C.14b})$$

En este caso, los 6 autovalores del límite inferior, $\Lambda_k^{R,C}$, son los siguientes (1 autovalor con multiplicidad 2 y 1 autovalor con multiplicidad 3):

$$\Lambda_{(1)}^{R,C} = \frac{1}{\hat{S}_{11}^{R,C} + 2\hat{S}_{12}^{R,C}} \quad (\text{C.15a})$$

$$\Lambda_{(2,3)}^{R,C} = \frac{1}{\hat{S}_{11}^{R,C} - \hat{S}_{12}^{R,C}} \quad (\text{C.15b})$$

$$\Lambda_{(4,5,6)}^{R,C} = \frac{1}{\hat{S}_{44}^{R,C}} \quad (\text{C.15c})$$

En cuanto a los autovalores del límite superior, $\Lambda_k^{V,C}$:

$$\Lambda_{(1)}^{V,C} = \hat{C}_{11}^{V,C} + 2\hat{C}_{12}^{V,C} \quad (\text{C.16a})$$

$$\Lambda_{(2,3)}^{V,C} = \hat{C}_{11}^{V,C} - \hat{C}_{12}^{V,C} \quad (\text{C.16b})$$

$$\Lambda_{(4,5,6)}^{V,C} = \hat{C}_{44}^{V,C} \quad (\text{C.16c})$$

Los valores de $\hat{S}_{ij}^{R,C}$ y $\hat{C}_{ij}^{V,C}$ se obtienen de nuevo como un promedio de las constantes ortótropas del material:

$$\hat{S}_{11}^{R,C} = \frac{\hat{S}_{11}^O + \hat{S}_{22}^O + \hat{S}_{33}^O}{3} = \frac{A'}{3} \quad (\text{C.17a})$$

$$\hat{S}_{12}^{R,C} = \frac{\hat{S}_{12}^O + \hat{S}_{13}^O + \hat{S}_{23}^O}{3} = \frac{B'}{3} \quad (\text{C.17b})$$

$$\hat{S}_{44}^{R,C} = \frac{\hat{S}_{44}^O + \hat{S}_{55}^O + \hat{S}_{66}^O}{2} = \frac{C'}{3} \quad (\text{C.17c})$$

$$\hat{C}_{11}^{V,C} = \frac{\hat{C}_{11}^O + \hat{C}_{22}^O + \hat{C}_{33}^O}{3} = \frac{A}{3} \quad (\text{C.18a})$$

$$\hat{C}_{12}^{V,C} = \frac{\hat{C}_{12}^O + \hat{C}_{13}^O + \hat{C}_{23}^O}{3} = \frac{B}{3} \quad (\text{C.18b})$$

$$\hat{C}_{44}^{V,C} = \frac{\hat{C}_{44}^O + \hat{C}_{55}^O + \hat{C}_{66}^O}{3} = \frac{C}{3} \quad (\text{C.18c})$$

donde se han definido las constantes A , B , C , A' , B' y C' para facilitar la posterior resolución del sistema de ecuaciones resultante. Sustituyendo las ecs. (C.17) y (C.18) en (C.15) y (C.16), respectivamente:

$$\Lambda_{(1)}^{R,C} = \frac{3}{A' + 2B'} \quad (\text{C.19a})$$

$$\Lambda_{(1)}^{V,C} = \frac{A + 2B}{3} \quad (\text{C.19b})$$

$$\Lambda_{(2,3)}^{R,C} = \frac{3}{A' - B'} \quad (\text{C.19c})$$

$$\Lambda_{(2,3)}^{V,C} = \frac{A - B}{3} \quad (\text{C.19d})$$

$$\Lambda_{(4,5,6)}^{R,C} = \frac{3}{C'} \quad (\text{C.19e})$$

$$\Lambda_{(4,5,6)}^{V,C} = \frac{C}{3} \quad (\text{C.19f})$$

A partir de estos límites de los autovalores del tensor de rigidez efectivo con simetría cúbica, Cowin y cols. [42] obtienen los correspondientes límites para el tensor isotrópico como:

$$\Lambda_{(1)}^{R,I} = \Lambda_{(1)}^{R,C} = \frac{3}{A' + 2B'} \quad (\text{C.20a})$$

$$\Lambda_{(1)}^{V,I} = \Lambda_{(1)}^{V,C} = \frac{A + 2B}{3} \quad (\text{C.20b})$$

$$\Lambda_{(2,3,4,5,6)}^{R,I} = \frac{5}{\frac{2}{\Lambda_{(2,3)}^{R,C}} + \frac{3}{\Lambda_{(4,5,6)}^{R,C}}} = \frac{5}{\frac{2(A' - B')}{3} + C'} \quad (\text{C.20c})$$

$$\Lambda_{(2,3,4,5,6)}^{V,I} = \frac{2\Lambda_{(2,3)}^{V,C} + 3\Lambda_{(4,5,6)}^{V,C}}{5} = \frac{\frac{2(A - B)}{3} + C}{5} \quad (\text{C.20d})$$

mientras que los autovalores del tensor de rigidez efectivo con simetría isotrópica son:

$$\Lambda_1^{eff,I} = \hat{C}_{11}^{eff,I} + 2\hat{C}_{12}^{eff,I} \equiv 3K^{eff,I} \quad (\text{C.21a})$$

$$\Lambda_{2,3,4,5,6}^{eff,I} = \hat{C}_{11}^{eff,I} - \hat{C}_{12}^{eff,I} \equiv 2G^{eff,I} \quad (C.21b)$$

donde $K^{eff,I}$ y $G^{eff,I}$ son el módulo de compresibilidad y el módulo de rigidez del material efectivo isótropo, respectivamente. Si se particulariza la desigualdad de Hill (ec. (C.1)) para el caso isótropo, y se hace uso de las ecs. (C.21) se tiene:

$$\Lambda_{(1)}^{R,I} \leq 3K^{eff,I} \leq \Lambda_{(1)}^{V,I} \quad (C.22a)$$

$$\Lambda_{(2,3,4,5,6)}^{R,I} \leq 2G^{eff,I} \leq \Lambda_{(2,3,4,5,6)}^{V,I} \quad (C.22b)$$

El sistema de ecuaciones (C.22) está desacoplado, pudiéndose obtener de la primera ecuación los límites superior e inferior de $K^{eff,I}$, y de la segunda ecuación los límites de $G^{eff,I}$:

$$K^{eff,I-} \equiv K^R = \frac{1}{A' + 2B'} = \frac{1}{\hat{S}_{11}^O + \hat{S}_{22}^O + \hat{S}_{33}^O + 2(\hat{S}_{12}^O + \hat{S}_{13}^O + \hat{S}_{23}^O)} \quad (C.23a)$$

$$K^{eff,I+} \equiv K^V = \frac{A + 2B}{9} = \frac{\hat{C}_{11}^O + \hat{C}_{22}^O + \hat{C}_{33}^O + 2(\hat{C}_{12}^O + \hat{C}_{13}^O + \hat{C}_{23}^O)}{9} \quad (C.23b)$$

$$\begin{aligned} G^{eff,I-} \equiv G^R &= \frac{15}{4(A' - B') + 6C'} = \\ &= \frac{15}{4(\hat{S}_{11}^O + \hat{S}_{22}^O + \hat{S}_{33}^O - \hat{S}_{12}^O - \hat{S}_{13}^O - \hat{S}_{23}^O) + 6(\hat{S}_{44}^O + \hat{S}_{55}^O + \hat{S}_{66}^O)} \end{aligned} \quad (C.23c)$$

$$\begin{aligned} G^{eff,I+} \equiv G^V &= \frac{2(A - B) + 3C}{30} = \\ &= \frac{2(\hat{C}_{11}^O + \hat{C}_{22}^O + \hat{C}_{33}^O - \hat{C}_{12}^O - \hat{C}_{13}^O - \hat{C}_{23}^O) + 3(\hat{C}_{44}^O + \hat{C}_{55}^O + \hat{C}_{66}^O)}{30} \end{aligned} \quad (C.23d)$$

Finalmente, las 2 constantes elásticas del tensor de rigidez efectivo con simetría isótropa, $K^{eff,I}$ y $G^{eff,I}$, son estimadas como:

$$K^{eff,I} = \frac{K^{eff,I-} + K^{eff,I+}}{2} \quad (C.24a)$$

$$G^{eff,I} = \frac{G^{eff,I-} + G^{eff,I+}}{2} \quad (C.24b)$$

Hill [99] obtuvo expresiones idénticas a las dadas por las ecs. (C.23) para los límites de las constantes del material isótropo simetrizado, suponiendo que las deformaciones eran uniformes (límite de Reuss [196]) o que las tensiones eran uniformes (límites de Voigt [231]).

Bibliografía

- [1] A. Amadasi, D. Merli, A. Brandone, P. Poppa, D. Gibelli, and C. Cattaneo. The survival of gunshot residues in cremated bone: An inductively coupled plasma optical emission spectrometry study. *Journal of Forensic Sciences*, 58(4):964–966, 2013.
- [2] F.J. Arendts and C. Sigolotto. Standard dimensions, young’s modulus and strength of the human mandible. a contribution to the description of the biomechanics of the mandible - part i [standardabmessungen, elastizitatskennwerte und festigkeitsverhalten des human-unterkiefers, ein beitrag zur darstellung der biomechanik der unterkiefer - teil i]. *Biomedizinische Technik*, 34(10):248–255, 1989.
- [3] ASBMR. The american society for bone and mineral research. bone curriculum. <http://depts.washington.edu/bonebio/ASBMRed/ASBMRed.html>, 2003.
- [4] O. Barou, M.H. Lafage-Proust, S. Palle, L. Vico, and C. Alexandre. Effects of immobilization on preosteoblast proliferation assessed histomorphometrically using brdu uptake on epon-embedded rat bone. *Bone*, 19(3, Supplement):131, 1996.
- [5] M. Bauccio, editor. *ASM Metals Reference Book*. Ed. ASM International, Materials Park, 1993.
- [6] G.S. Beaupré, T.E. Orr, and D.R. Carter. An approach for time-dependent bone modelling and remodelling - application: A preliminary remodeling simulation. *J. Orthopaed. Res.*, 5:662–670, 1990.
- [7] G.S. Beaupré, T.E. Orr, and D.R. Carter. An approach for time-dependent bone modelling and remodelling - theoretical development. *J. Orthopaed. Res.*, 5:651–661, 1990.
- [8] C. Bell. *Animal Mechanics, or Proofs of Design in the Animal Frame*. Morrill Wyman, 1827.

- [9] T. Beno, Y.J. Yoon, S.C. Cowin, and S.P. Fritton. Estimation of bone permeability using accurate microstructural measurements. *J. Biomech.*, 39(13):2378–2387, 2006.
- [10] Y. Benveniste. A new approach to the application of mori-tanaka's theory in composite materials. *Mech. Mater.*, 6(2):147–157, 1987.
- [11] G. Bergmann, F. Graichen, and A. Rohlmann. Hip joint loading during walking and running, measured in two patients. *Journal of Biomechanics*, 26(8):969–990, 1993.
- [12] K. Bethge and C. Mattheck. Fatigue testing of a shape-optimized circular hole in a plate under tensile and bending loads. *International Journal of Fatigue*, 12(6):489–492, 1990.
- [13] R.M. Biltz and E.D. Pellegrino. The chemical anatomy of bone. i. a comparative study of bone composition in sixteen vertebrates. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 51(3):456–466, 1969.
- [14] T.M. Boyce, D.P. Fyhrie, M.C. Glotkowski, E.L. Radin, and M.B. Schaffler. Damage type and strain mode associations in human compact bone bending fatigue. *J. Orthopaed. Res.*, 16:322–329, 1998.
- [15] H.E. Boyer and Eds. T.L. Gall, editors. *Metals Handbook*. American Society for Metals, Materials Park, 1985.
- [16] C.T. Brighton and R.M. Hunt. Histochemical localization of calcium in the fracture callus with potassium pyroantimonate: possible role of chondrocyte mitochondrial calcium in callus calcification. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 68-A(5):703–715, 1986.
- [17] C.T. Brighton and R.M. Hunt. Early histologic and ultrastructural changes in medullary fracture callus. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 73-A(6):832–847, 1991.
- [18] C.T. Brighton and R.M. Hunt. Early histologic and ultrastructural changes in microvessels of periosteal callus. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 11(4):244–253, 1997.
- [19] H. Brockstedt, M. Kassem, E.M. Erikssen, L. Mosekilde, and F. Melsen. Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. *Bone*, 14:681–691, 1993.
- [20] L. M. Brown and W. M. Stobbs. Work-hardening of copper-silica - 1. *Phil. Mag.*, 23(185):1185–1199, 1971.

- [21] J.A. Buckwalter, M.J. Glimcher, R.R. Cooper, and R. Recker. Bone biology. part i: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 77(8):1256–1275, 1995.
- [22] E.H. Burger, J. Klein-Nulend, and S.C. Cowin. Mechanotransduction in bone. *Advances in Organ Biology*, 5(C):123–136, 1998.
- [23] D.B. Burr, R.B. Martin, M.B. Schaffler, and E.L. Radin. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J. Biomech.*, 18(3):189–200, 1985.
- [24] D.B. Burr, C.H. Turner, P. Naick, M.R. Forwood, W. Ambrosius, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J. Biomech.*, 31(4):337–345, 1998.
- [25] J.R. Caeiro, P. González, and D. Guede. Biomechanics and bone (& ii): Trials in different hierarchical levels of bone and alternative tools for the determination of bone strength. *Rev. Osteoporos Metab. Miner.*, 5(2):99–108, 2013.
- [26] R.D. Carpenter and D.R. Carter. The mechanobiological effects of periosteal surface loads. *Biomechan. Model. Mechanobiol.*, 7:227–242, 2008.
- [27] D.R. Carter. Mechanical loading histories and cortical bone remodelling. *Calcif. Tissue Internat.*, 36(1):19–24, 1984.
- [28] D.R. Carter and G.S. Beaupré. *Skeletal Function and Form: Mechanobiology of Skeletal Development, Aging, and Regeneration*. Cambridge University Press, New York (USA), 2001.
- [29] D.R. Carter, W.E. Caler, D.M. Spengler, and V.H. Frankel. Uniaxial fatigue of human cortical bone. the influence of tissue physical characteristics. *J. Biomech.*, 14:461–470, 1981.
- [30] D.R. Carter, D.P. Fyhrie, and R.T. Whalen. Trabecular bone density and loading history: regulation of tissue biology by mechanical energy. *J. Biomech.*, 20:785–795, 1987.
- [31] D.R. Carter, T.E. Orr, and D.P. Fyhrie. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. *Journal of Biomechanics*, 22(3):231–244, 1989.
- [32] P.C. Chou, J. Carleone, and C.M. Hsu. Elastic constants of layered media. *J. Compos. Mater.*, 6(1):80–93, January 01 1972.

-
- [33] P.G. Ciarlet. *Mathematical Elasticity. Volume I: Three-dimensional elasticity*. Elsevier Science Publishing Company, Inc., 1988.
- [34] L.E. Claes and C.A. Heigele. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J. Biomech.*, 32(3):255 – 266, 1999.
- [35] J.P. Cordebois and F. Sideroff. Damage induced elastic anisotropy. *Mechanical Behavior of Anisotropic Solids, Proc. EUROMECH Colloque*, 115:761–774, 1982.
- [36] S.C. Cowin. The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. *Mechanics of Materials*, 4(2):137–147, 1985.
- [37] S.C. Cowin. Wolff’s law of trabecular architecture at remodeling equilibrium. *Journal of Biomechanical Engineering*, 108(1):83–88, 1986.
- [38] S.C. Cowin. Bone poroelasticity. *J. Biomech.*, 32:217–238, 1999.
- [39] S.C. Cowin, R.T. Hart, and J.R. Balser and D.H. Kohn. Functional adaptation in long bones: establishing in vivo values for surface remodeling rate coefficients. *J. Biomech.*, 18:665–684, 1985.
- [40] S.C. Cowin and D.H. Hegedus. Bone remodeling i: A theory of adaptive elasticity. *J. Elasticity*, 6:313–326, 1976.
- [41] S.C. Cowin and M.M. Mehrabadi. Anisotropic symmetries of linear elasticity. *Applied Mechanics Reviews*, 48(5):247–285, 1995.
- [42] S.C. Cowin, G. Yang, and M.M. Mehrabadi. Bounds on the effective anisotropic elastic constants. *Journal of Elasticity*, 57(1):1–24, 1999.
- [43] J.M. Crolet, B. Aoubiza, and A. Meunier. Compact bone: numerical simulation of mechanical characteristics. *J. Biomech.*, 26(6):677–687, 1993.
- [44] J.D. Currey. Tensile yield in compact bone is determined by strain, post-yield behaviour by mineral content. *J. Biomech.*, 37:549–556, 2004.
- [45] C. Darwin. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, Or, The Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. J. Murray, 1859.
- [46] J.R. Davis, editor. *Metals Handbook, Vol.2 - Properties and Selection: Nonferrous Alloys and Special-Purpose Materials*. ASM International, 1990.

- [47] D.T. Davy and K.J. Jepsen. Bone damage mechanics. In *Bone Mechanics Handbook*, chapter 18. CRC Press, 2001.
- [48] P.C. Dechow, G.A. Nail, C.L. Schwartz-Dabney, and R.B. Ashman. Elastic properties of human supraorbital and mandibular bone. *American Journal of Physical Anthropology*, 90(3):291–306, 1993.
- [49] J.M. Deuerling, W. Yue, A.A. Espinoza Orías, and R.K. Roeder. Specimen-specific multi-scale model for the anisotropic elastic constants of human cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 42(13):2061–2067, 2009.
- [50] S. Dillane, M. Thompson, J. Meyer, M. Norquay, and R.C. O'Brien. Inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy (icp-aes) as a method of species differentiation of bone fragments. *Australian Journal of Forensic Sciences*, 43(4):297–312, 2011.
- [51] M. Doblaré and J. M. García. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. *J. Biomech.*, 35(1):1–17, 2002.
- [52] X.N. Dong and X.E. Guo. Prediction of cortical bone elastic constants by a two-level micromechanical model using a generalized self-consistent method. *Journal of Biomechanical Engineering*, 128(3):309–316, 2006.
- [53] S.R. Elliott and R.A. Robinson. The water content of bone. i. the mass of water, inorganic crystals, organic matrix, and co₂ space components in a unit volume of the dog bone. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 39 A(1):167–188, 1957.
- [54] D.R. Epari, H. Schell, H.J. Bail, and G.N. Duda. Instability prolongs the chondral phase during bone healing in sheep. *Bone*, 38(6):864–870, 2006.
- [55] E.F. Eriksen, S.F. Hodgson, R. Eastell, S.L. Cedel, W.M., O'Fallon, and B.L. Riggs. Cancellous bone remodeling in type i (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption and bone loss at tissue and cellular levels. *J. Bone Miner. Res.*, 5:311–319, 1990.
- [56] J.D. Eshelby. Elastic inclusions and inhomogeneities. In I.N. Sneddon and R. Hill, editors, *Progress in Solid MEchanics*, volume 2, pages 89–140, Amsterdam (The Netherlands), 1961. North-Holland Publishing Company.

- [57] J.D. Eshelby. The determination of the elastic field of an ellipsoidal inclusion, and related problems. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, 241(1226):376–396, 1982.
- [58] H.E. Evans and G.C. Christensen. *Miller’s anatomy of the dog*. Saunders, Philadelphia (USA), 1979.
- [59] J.R. Fernández, J.M. García-Aznar, and R. Martínez. Numerical analysis of a diffusive strain-adaptive bone remodelling theory. *International Journal of Solids and Structures*, 49(15-16):2085–2093, 2012.
- [60] M. Ferrari and G.C. Johnson. Effective elasticities of short-fiber composites with arbitrary orientation distribution. *Mech. Mater.*, 8(1):67–73, 1989.
- [61] M. Ferretti, M.A. Muglia, F. Remaggi, V. Canè, and C. Palumbo. Histomorphometric study on the osteocyte lacuno-canalicular network in animals of different species. ii. parallel-fibered and lamellar bones. *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*, 104(3):121–131, 1999.
- [62] K. Firoozbakhsh and S.C. Cowin. An analytical model of pauwels’ functional adaptation mechanism in bone. *Journal of Biomechanical Engineering*, 103(4):246–252, 1981.
- [63] J.T. Fleming, M.T. Barati, D.J. Beck, J.C. Dodds, A.L. Malkani, D. Parameswaran, G.K. Soukhova, M.J. Voor, and J.B.A. Feitelson. Bone blood flow and vascular reactivity. *Cells Tissues Organs*, 169(3):279–284, 2001.
- [64] P. Fridez. Modélisation de l’adaptation osseuse externe. Technical report, Physics Department, EPFL, Lausanne, 1996.
- [65] P. Fridez, L. Rakotomanana, A. Terrier, and P.F. Leyvraz. Three dimensional model of bone external adaptation. In J. Middleton, M.L. Jones, and G.N. Pande, editors, *Computer Methods in Biomechanics & Biomedical Engineering - 2*, pages 189–196, 1998.
- [66] A. Fritsch and C. Hellmich. ‘universal’ microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: Micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. *J. Theor. Biol.*, 244(4):597–620, 2007.

- [67] H.M. Frost. Presence of microscopic cracks in vivo in bone. *Henry Ford Hospital Medical Bulletin*, 8:27–35, 1960.
- [68] H.M. Frost. *Bone remodeling dynamics*. Charles C. Thomas Co., Springfield, IL (USA), 1963.
- [69] H.M. Frost. *The Laws of Bone Structure*. Charles C. Thomas Co., Springfield, IL (USA), 1964.
- [70] H.M. Frost. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calc. Tiss. Res.*, 3:211–237, 1969.
- [71] H.M. Frost. The biology of fracture healing. an overview for clinicians. part i. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 248:283–293, 1989.
- [72] H.M. Frost. The biology of fracture healing. an overview for clinicians. part ii. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 248:294–309, 1989.
- [73] Y.C. Fung. *Biomechanics. Mechanical properties of living tissues*. Springer Verlag, 1993.
- [74] G. Galileo. *Discorsi e dimonstrazioni matematiche, intorno a due nuove scienze attentanti alla meccanica ed a muovimenti locali*. University of Wisconsin Press, 1638.
- [75] J.M. García-Aznar. *Modelos de remodelación ósea: análisis numérico y aplicación al diseño de fijaciones de fracturas del fémur proximal*. PhD thesis, Universidad de Zaragoza, Zaragoza (España), 1999.
- [76] J.M. García-Aznar, T. Rueberg, and M. Doblaré. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3d bmu-activity. *Biomech. Model Mechan.*, 4:147–167, 2005.
- [77] T.N. Gardner, T. Stoll, L. Marks, S. Mishra, and M. Knothe Tate. The influence of mechanical stimulus on the pattern of tissue differentiation in a long bone fracture - an fem study. *Journal of Biomechanics*, 33(4):415–425, 2000.
- [78] N. Garijo, J.R. Fernández, M.A. Pérez, and J.M. García-Aznar. Numerical stability and convergence analysis of bone remodeling model. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 271(0):253–268, 2014.

- [79] J. Ghanbari and R. Naghdabadi. Nonlinear hierarchical multiscale modeling of cortical bone considering its nanoscale microstructure. *Journal of Biomechanics*, 42(10):1560–1565, 2009.
- [80] L.J. Gibson. The mechanical behavior of cancellous bone. *J. Biomech.*, 18:317–328, 1985.
- [81] R. Giordano, S. Costantini, I. Vernillo, B. Casetta, and F. Aldrighetti. Comparative study for aluminum determination in bone by atomic absorption techniques and inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Microchemical Journal*, 30(3), 1984.
- [82] I.M. Gitman, H. Askes, E. Kuhl, and E.C. Aifantis. Stress concentrations in fractured compact bone simulated with a special class of anisotropic gradient elasticity. *International Journal of Solids and Structures*, 47(9):1099–1107, 2010.
- [83] V.M. Goldberg et al. In vivo hip forces. In W. Herzog, editor, *Non-cemented total hip arthroplasty*, pages 251–255, New York, 1988. Raven Press.
- [84] J.K. Gong, J.S. Arnold, and S.H. Cohn. Composition of trabecular and cortical bone. *Anat. Rec.*, 149:325–332, 1964.
- [85] A.E. Goodship, P.E. Watkins, H.S. Rigby, and J. Kenwright. The role of fixator frame stiffness in the control of fracture healing. an experimental study. *Journal of Biomechanics*, 26(9):1027–1035, 1993.
- [86] J.P. Gorski. Is all bone the same? distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 9(2):201–223, 1998.
- [87] A.W. Ham and W.R. Harris. *The biochemistry and physiology of bone*, volume 3, chapter Repair and transplantation of bone, pages 337–399. Academic Press, New York, 1972.
- [88] T.P. Harrigan and R.W. Mann. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. *Journal of Materials Science*, 19(3):761–767, 1984.

- [89] Z. Hashin. Assessment of the self-consistent scheme approximation. *J. Compos. Mater.*, 2:284–300, 1968.
- [90] S.J. Hazelwood, R.B. Martin, M.M. Rashid, and J.J. Rodrigo. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. *J. Biomech.*, 34:299–308, 2001.
- [91] R.F.S. Hearmon. The elastic constants of anisotropic materials. *Reviews of Modern Physics*, 18(3):409–440, 1946.
- [92] C. Hellmich, J.-F. Barthélémy, and L. Dormieux. Mineral-collagen interactions in elasticity of bone ultrastructure - a continuum micromechanics approach. *European Journal of Mechanics, A/Solids*, 23(5):783–810, 2004.
- [93] C. Hellmich and F.-J. Ulm. Micromechanical model for ultrastructural stiffness of mineralized tissues. *Journal of Engineering Mechanics*, 128(8):898–908, 2002.
- [94] C.J. Hernandez. *Simulation of bone remodeling during the development and treatment of osteoporosis*. PhD thesis, Stanford University, Stanford, California (USA), 2001.
- [95] C.J. Hernandez, G.S. Beaupré, and D.R. Carter. A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 37(2):235–244, 2000.
- [96] C.J. Hernandez, G.S. Beaupré, T.S. Keller, and D.R. Carter. The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Bone*, 29(1):74–78, 2001.
- [97] C.J. Hernandez, G.S. Beaupré, R. Marcus, and D.R. Carter. A theoretical analysis of the contributions of remodeling space, mineralization, and bone balance to changes in bone mineral density during alendronate treatment. *Bone*, 29(6):511–516, 2001.
- [98] C.J. Hernandez, R.J. Majeska, and M.B. Schaffler. Osteocyte density in woven bone. *Bone*, 35(5):1095–1099, 2004.
- [99] R. Hill. The elastic behaviour of a crystalline aggregate. *Proceedings of the Physical Society. Section A*, 65(5):349–354, 1952.
- [100] R. Hill. Elastic properties of reinforced solids: Some theoretical principles. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 11(5):357–372, 1963.

- [101] R. Hill. A self consistent mechanics of composite materials. *J. Mech. Phys. Sol.*, 13:213–222, 1965.
- [102] A.J. Hodge and J.A. Petruska. Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen molecule. *Aspects of Protein Structure*, pages 289–300, 1963.
- [103] J.M. Holt and C.Y. Ho, editors. *Structural Alloys Handbook*. CINDAS/Purdue University, 1996.
- [104] R. Huiskes, R. Ruimerman, G.H. van Leth, and J.D. Janssen. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*, 405:704–706, 2000.
- [105] R. Huiskes, H. Weinans, H.J. Grootenboer, M. Dalstra, et al. Adaptive bone remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J. Biomech.*, 20(11-12):1135–1150, 1987.
- [106] R.M. Hunt. Woven bone matrix showing collagen fibrils. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Woven_bone_matrix.jpg, 2006.
- [107] T. Iwakuma and S. Nemat-Nasser. Composites with periodic microstructure. *Computers & Structures*, 16(1-4):13–19, 1983.
- [108] L.R. Iwasaki, L.D. Crouch, R.A. Reinhardt, and J.C. Nickel. The velocity of human orthodontic tooth movement is related to stress magnitude, growth status, and the ratio of cytokines in gingival crevicular fluid. In Z. Davidovitch and J. Mah, editors, *Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation*, pages 137–147. Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, Boston (USA), 2004.
- [109] C.R. Jacobs. *Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading*. PhD thesis, Stanford University, 1994.
- [110] C.R. Jacobs, M.E. Levenston, G.S. Beaupré J.C., Simo, and D.R. Carter. Numerical instabilities in bone remodeling simulations: the advantages of a node-based finite element approach. *Journal of biomechanics*, 28(4):449–459, 1995.
- [111] C.R. Jacobs, J.C. Simo, G.S. Beaupré, and D.R. Carter. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *J. Biomech.*, 30(6):603–613, 1997.

- [112] Z.F. Jaworski, M. Liskova-Kiar, and H.K. Uthoff. Effect of long-term immobilisation on the pattern of bone loss in older dogs. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 62-B:104–110, 1980.
- [113] Z.F. Jaworski and E. Lok. The rate of osteoclastic bone erosion in haversian remodeling sites of adult dog's rib. *Calc. Tiss. Res.*, 10:103–112, 1972.
- [114] Z.F.G. Jaworski and C. Hooper. Study of cell kinetics within evolving secondary haversian systems. *J. Anatomy*, 131:91–102, 1980.
- [115] K.J. Jepsen, D.T. Davy, and O. Akkus. Observations of damage in bone. In *Bone Mechanics Handbook*, chapter 17. CRC Press, 2001.
- [116] W. Kahle, H. Leonhardt, and W. Platzer. *Atlas de Anatomía (para estudiantes y médicos). Tomo I*. Ediciones Omega, Barcelona, 1993.
- [117] T.S. Kaneko, M.R. Pejicic, J. Tehranzadeh, and J.H. Keyak. Relationships between material properties and ct scan data of cortical bone with and without metastatic lesions. *Medical Engineering and Physics*, 25(6):445–454, 2003.
- [118] H. Kanzaki, M. Chiba, Y. Shimizu, and H. Mitani. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappa b ligand up-regulation via prostaglandin e2 synthesis. *J. Bone Miner. Res.*, 17:210–220, 2002.
- [119] J.L. Katz. Hard tissue as a composite material - i. bounds on the elastic behavior. *J. Biomech.*, 4:455–473, 1968.
- [120] T.S. Keller. Predicting the compressive mechanical behavior of bone. *J. Biomech.*, 27(9):1159–1168, 1994.
- [121] O.D. Kellogg. *Foundations of Potential Theory*. Dover Publications, New York (USA), 1929.
- [122] J. Klein-Nulend, A. Van der Plas, C.M. Semeins, N.E. Ajubi, J.A. Frangos, P.J. Nijweide, and E.H. Burger. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB Journal*, 9(5):441–445, 1995.
- [123] S.P. Kotha and N. Guzelsu. Tensile behavior of cortical bone: Dependence of organic matrix material properties on bone mineral content. *Journal of Biomechanics*, 40(1):36–45, 2007.

- [124] C.G. Kowalenko. Assessment of leco cns-2000 analyzer for simultaneously measuring total carbon, nitrogen, and sulphur in soil. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 32(13-14):2065–2078, 2001.
- [125] J.L. Kuhn, S.A. Goldstein, M.J. Ciarelli, and L.S. Matthews. The limitations of canine trabecular bone as a model for human: A biomechanical study. *Journal of Biomechanics*, 22(2):95–107, 1989.
- [126] L. Kuhn-Spearing, C. Rey, H.M. Kim, and M.J. Glimcher. *Synthesis and processing of nanocrystalline powder*, chapter Carbonated apatite nanocrystals of bone. The Minerals, Metals and Materials Society, Warrendale (USA), 1996.
- [127] B.K.F. Kummer. Biomechanics of bone: mechanical properties, functional structure, functional adaptation. In *Biomechanics: Its Foundation and Objectives*, pages 237–271. Prentice-Hall, 1972.
- [128] W.J. Landis. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone*, 16(5):533–544, 1995.
- [129] L.E. Lanyon. The influence of function on the development of bone curvature. an experimental study on the rat tibia. *J. Zool.*, 192:457–466, 1980.
- [130] L.E. Lanyon, A.E. Goodship, C.J. Pye, and J. H. MacFie. Mechanically adaptive bone remodelling. *J. Biomech.*, 15(3):141–154, 1982.
- [131] L.E. Lanyon and C.T. Rubin. Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J. Biomech.*, 17:897–905, 1984.
- [132] E. Laskowski. “bump” on collarbone not uncommon after fracture. <http://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/bump-on-collarbony-not-uncommon-after-fracture>, 2010.
- [133] T.C. Lee, F.J. O’Brien, and D. Taylor. The nature of fatigue damage in bone. *Int. J. Fatigue*, 22:847–853, 2000.
- [134] S. Lees, J.D. Heeley, and P.F. Cleary. A study of some properties of a sample of bovine cortical bone using ultrasound. *Calcif. Tissue Int.*, 29(2):107–117, 1979.

- [135] P. Leflon, R. Plaquet, P. Moriniere, and A. Fournier. Determination of aluminium in bone in haemodialyzed patients, using inductively coupled argon plasma emission spectrometry. *Clinica Chimica Acta*, 191(1-2):31–38, 1990.
- [136] R. Legros, N. Balmain, and G. Bonel. Age-related changes in mineral of rat and bovine cortical bone. *Calcif. Tissue. Int.*, 41:137–144, 1987.
- [137] I. Leichter, A. Simkin, J.Y. Margulies, A. Bivas, R. Steinberg, M. Giladi, and C. Milgrom. Gain in mass density of bone following strenuous physical activity. *Journal of Orthopaedic Research*, 7(1):86–90, 1989.
- [138] P.L. Leong and E.F. Morgan. Measurement of fracture callus material properties via nanoindentation. *Acta Biomaterialia*, 4:1569–1575, 2008.
- [139] P.L. Leong and E.F. Morgan. Correlations between indentation modulus and mineral density in bone-fracture calluses. *Integrative and Comparative Biology*, 49(1):59–68, 2009.
- [140] E.G. Loba, T.D. Fang, S.M. Warren, D.P. Lindsey, K.D. Fong, M.T. Longaker, and D.R. Carter. Mechanobiology of mandibular distraction osteogenesis: experimental analyses with a rat model. *Bone*, 34:336–343, 2004.
- [141] H.A. Lowenstam and S. Weiner. *On Biomineralization*, pages 144–167. Oxford University Press, New York (USA), 1989.
- [142] M.P. Lynch, J.L. Stein, G.S. Stein, and J.B. Lian. The influence of type i collagen on the development and maintenance of the osteoblast phenotype in primary and passaged rat calvarial osteoblasts: Modification of expression of genes supporting cell growth, adhesion, and extracellular matrix mineralization. *Experimental Cell Research*, 216(1):35–45, 1995.
- [143] A. Madeo, D. George, T. Lekszycki, M. Nierenberger, and Y. Rémond. A second gradient continuum model accounting for some effects of micro-structure on reconstructed bone remodelling. *Comptes Rendus Mécanique*, 340(8):575–589, 2012.
- [144] G. Marotti, M.A. Muglia, and C. Palumbo. Collagen texture and osteocyte distribution in lamellar bone. *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*, 100 Suppl 1:95–102, 1995.

- [145] M. Martens, R. Van Audekercke, P. De Meester, and J.C. Mulier. The geometrical properties of human femur and tibia and their importance for the mechanical behaviour of these bone structures. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 98:113–120, 1981.
- [146] R.B. Martin. Porosity and specific surface of bone. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 10(3):179–222, 1984.
- [147] R.B. Martin. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*, 26(1):1–6, 2000.
- [148] R.B. Martin, D.B. Burr, and N.A. Sharkey. *Skeletal Tissue Mechanics*. Springer Verlag New York Inc, New York (USA), 1998.
- [149] J. Martínez-Reina. *Aplicación de modelos de remodelación ósea interna al estudio del comportamiento de implantes dentales*. PhD thesis, Universidad de Sevilla, Sevilla (España), 2006.
- [150] J. Martínez-Reina, J. Domínguez, and J.M. García-Aznar. Effect of porosity and mineral content on the elastic constants of cortical bone: A multiscale approach. *Biomech. Model. Mechan.*, 10(3):309–322, 2011.
- [151] J. Martínez-Reina, J.M. García-Aznar, J. Domínguez, and M. Doblaré. On the role of bone damage in calcium homeostasis. *J. Theor. Biol.*, 254:704–712, 2008.
- [152] J. Martínez-Reina, J.M. García-Aznar, J. Domínguez, and M. Doblaré. A bone remodelling model including the directional activity of bms. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 8(2):111–127, 2009.
- [153] J. Martínez-Reina, I. Reina, J. Domínguez, and J.M. García-Aznar. A bone remodelling model including the effect of damage on the steering of bms. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 32:99–112, 2014.
- [154] C. Mattheck. Design and growth rules for biological structures and their application to engineering. *Fatigue and Fracture of Engineering Materials and Structures*, 13(5):535–550, 1990.
- [155] C. Mattheck and S. Burkhardt. A new method of structural shape optimization based on biological growth. *International Journal of Fatigue*, 12(3):185–190, 1990.
- [156] C. Mattheck and D. Erb. Shape optimization of a rubber bearing. *International Journal of Fatigue*, 13(3):206–208, 1991.

- [157] C. Mattheck and L. Harzheim. Effect of loading on the optimized shape of a kinked bar. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 22(7):236–244, 1991.
- [158] R.W. McCalden, J.A. McGlough, M.B. Barker, and C.M. Court-Brown. Age-related changes in the tensile properties of cortical bone. the relative importance of changes in porosity, mineralization and microstructure. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 75(8):1193–1205, 1993.
- [159] R.C. McClure, M.J. Dallman, and P.D. Garrett. *Anatomy of the cat: an atlas, text, and dissection guide*. Lea and Febiger, Philadelphia (USA), 1973.
- [160] B. McKibbin. The biology of fracture healing in long bones. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 60 B(2):150–162, 1978.
- [161] S.S. Mehta. *Analysis of the mechanical properties of bone material using nondestructive ultrasound reflectometry*. PhD thesis, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, 1995.
- [162] P. Meier and R. Blickhan. Fem-simulation of skeletal muscle: the influence of inertia during activation and deactivation. In W. Herzog, editor, *Skeletal Muscle Mechanics. From Mechanisms to Function*. John Wiley and Sons, Ltd., 2000.
- [163] L.N. Metz, R.B. Martin, and A.S. Turner. Histomorphometric analysis of the effects of osteocyte density on osteonal morphology and remodeling. *Bone*, 33(5):753–759, 2003.
- [164] J.L. Meyer and B.O. Fowler. Lattice defects in nonstoichiometric calcium hydroxylapatites. a chemical approach. *Inorg. Chem.*, 21:3029–3035, 1982.
- [165] B. Mikic and D.R. Carter. Bone strain gage data and theoretical models of functional adaptation. *J. Biomech.*, 28(4):465–469, 1995.
- [166] J. Mora. Diseño de dispositivos para el análisis experimental del proceso de transporte óseo en ovejas. Master’s thesis, Universidad de Sevilla, 2012.
- [167] E.F. Morgan, R.E. Gleason, L.N.M. Hayward, P.L. Leong, and K.T. Salisbury Palomares. Mechanotransduction and fracture repair. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 90(Suppl. 1):25–30, 2008.
- [168] T. Mori and K. Tanaka. Average stress in matrix and average elastic energy of materials with misfitting inclusions. *Acta Metallurgica*, 21:571–574, 1973.

- [169] T. Mura. *Micromechanics of Defects in Solids*. Martinus Nijhoff Publisher, Dordrecht (The Netherlands), 1987.
- [170] NASA. Nasa-std-3000: Man-systems integration standards. volumen 1, sección 3. <http://msis.jsc.nasa.gov/sections/section03.htm>, Julio 1995.
- [171] A.G. Need, M. Horowitz, H.A. Morris, R. Moore, and C. Nordin. Seasonal change in osteoid thickness and mineralization lag time in ambulant patients. *J. Bone Miner. Res.*, 22(5):757–761, 2007.
- [172] J.L. Neil, T.C. Demos, J.L. Stone, and W.C. Hayes. Tensile and compressive properties of vertebral trabecular bone. *Trans. Orthopaed. Res. Soc.*, 8:344, 1983.
- [173] S. Nemat-Nasser and M. Hori. *Micromechanics: Overall Properties of Heterogeneous Materials*. Elsevier, 1999.
- [174] S. Nemat-Nasser, N. Yu, and M. Hori. Bounds and estimates of overall moduli of composites with periodic microstructure. *Mechanics of Materials*, 15:163–181, 1993.
- [175] V.S. Nikolaou, N. Efstathopoulos, G. Kontakis, N.K. Kanakaris, and P.V. Giannoudis. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury*, 40(6):663–668, 2009.
- [176] F.J. O’Brien, D. Taylor, G.R. Dickson, and T.C. Lee. Visualisation of three dimensional microcracks in compact bone. *J. Anat.*, 197:413–420, 2000.
- [177] J. Ojeda. *Application of Multibody System Techniques to Human Locomotor System*. PhD thesis, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad de Sevilla, 2012.
- [178] A.M. Parfitt. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J. Cell. Biochem.*, 55(3):273–286, 1994.
- [179] A.M. Parfitt. What is the normal rate of bone remodeling? *Bone*, 35(1):1–3, 2004.
- [180] A.M. Parfitt, G.R. Mundy, G.D. Roodman, D.E. Hughes, and B.F. Boyce. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of biphosphonates. *J. Bone. Miner. Res.*, 11(2):150–159, 1996.
- [181] A.M. Parfitt. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In *Bone Histomorphometry: techniques and interpretation*. Boca, pages 143–223. CRC Press, 1983.

- [182] A.M. Parfitt. Bone remodeling and bone loss: Understanding the pathophysiology of osteoporosis. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 30(4):789–811, 1987.
- [183] E.P. Paschalis, E. DiCarlo, F. Betts, P. Sherman, R. Mendelsohn, and A.L. Boskey. Ftir microspectroscopic analysis of human osteonal bone. *Calcif. Tissue. Int.*, 59:480–487, 1996.
- [184] C.A. Pattin, W.E. Caler, and D.R. Carter. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J. Biomech.*, 29(1):69–79, 1996.
- [185] F. Paulsen and J. Waschke, editors. *Sobotta. Atlas of Human Anatomy. Volume I: General Anatomy and Musculoskeletal System*. Elsevier GmbH, Munich, 15th edition, 2011.
- [186] F. Pauwels. *Biomechanics of the Locomotor Apparatus: Contributions on the Functional Anatomy of the Locomotor Apparatus*. Springer-Verlag, 1980.
- [187] P. Pivonka, J. Zimak, D.W. Smith, B.S. Gardiner, C.R. Dunstan, N.A. Sims, T.J. Martin, and G.R. Mundy. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study. *Bone*, 43(2):249–263, 2008.
- [188] D. Porter. Pragmatic multiscale modelling of bone as a natural hybrid nanocomposite. *Materials Science and Engineering A*, 365(1-2):38–45, 2004.
- [189] S. Qiu, D.S. Rao, D.P. Fyhrie, S. Palnitkar, and A.M. Parfitt. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone. *Bone*, 37:10–15, 2005.
- [190] S. Qiu, D.S. Rao, S. Palnitkar, and A.M. Parfitt. Age and distance from the surface but not menopause reduce osteocyte density in human cancellous bone. *Bone*, 31(2):313–318, 2002.
- [191] S. Qiu, D.S. Rao, S. Palnitkar, and A.M. Parfitt. Relationships between osteocyte density and bone formation rate in human cancellous bone. *Bone*, 31(6):709–711, 2002.
- [192] Z.A. Ráliš, H.M. Ráliš, M. Randall, G. Watkins, and P.D. Blake. Changes in shape, ossification and quality of bones in children with spina bifida. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 37:29–41, 1976.

- [193] D.T. Reilly and A.H. Burstein. The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *Journal of Biomechanics*, 8(6):393–405, 1975.
- [194] E. Reina-Romo, M.J. Gómez-Benito, J. Domínguez, F. Niemeyer, T. Wehner, U. Simon, and L.E. Claes. Effect of the fixator stiffness on the young regenerate bone after bone transport: Computational approach. *Journal of Biomechanics*, 44(5):917–923, 2011.
- [195] F. Remaggi, V. Canè, C. Palumbo, and M. Ferretti. Histomorphometric study on the osteocyte lacuno-canalicular network in animals of different species. i. woven-fibered and parallel-fibered bones. *It. J. Anat. Embryol.*, 103(4):145–155, 1998.
- [196] A. Reuss. Berechnung der fließgrenze vonmischkristallen auf grund der plastizitätsbedingung für einkristalle. *ZAMM*, 9:49–58, 1929.
- [197] J.Y. Rho, R. B. Ashman, and C. H. Turner. Young’s modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements. *J. Biomech.*, 26:111–119, 1993.
- [198] J.Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, and P. Zioupos. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med. Eng. Phys.*, 20:92–102, 1998.
- [199] W.E. Roberts, P.G. Mozsary, and E. Klingler. Nuclear size as a cell-kinetic marker for osteoblast differentiation. *American Journal of Anatomy*, 165(4):373–384, 1982.
- [200] C.M. Robinson, E.B. Goudie, I.R. Murray, P.J. Jenkins, M.A. Ahktar, C.J. Foster, K. Clark, A.J. Brooksbank, A. Arthur, M.A. Crowther, I. Packham, and T.J. Chesser. Open reduction and plate fixation versus nonoperative treatment for displaced midshaft clavicular fractures. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 95(17):1576–1584, 2013.
- [201] R.A. Robinson and M.L. Watson. Collagen-crystal relationships in bone as seen in the electron microscope. *Anal. Rec.*, 114:383–410, 1952.
- [202] G.J. Rodin. Eshelby’s inclusion problem for polygons and polyhedra. *J. Mech. Phys. Solids*, 44(12):1977–1995, 1996.
- [203] H. Roesler. The history of some fundamental concepts in bone biomechanics. *Journal of Biomechanics*, 20(11-12):1025–1034, 1987.

- [204] L. Rohl, E. Larsen, F. Linde, A. Odgaard, and J. Jorgensen. Tensile and compressive properties of cancellous bone. *Journal of Biomechanics*, 24(12):1143–1149, 1991.
- [205] W. Roux. *Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen*. Wilhelm Engelmann, 1885.
- [206] C.T. Rubin and L.E. Lanyon. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 66(3):397–402, 1984.
- [207] C.T. Rubin and L.E. Lanyon. Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: Function as a determinant for adaptive remodeling in bone. *Journal of Orthopaedic Research*, 5(2):300–310, 1987.
- [208] M.J.S. Rudwick. *Georges Cuvier, fossil bones, and geological catastrophes*. The University of Chicago Press, Chicago (USA), 1997.
- [209] T. Sato, T. Hara, S. Mori, H. Shirai, and S. Minagi. Threshold for bone resorption induced by continuous and intermittent pressure in the rat hard palate. *J. Dent. Res.*, 77:387–392, 1998.
- [210] I. Sevostianov and M. Kachanov. Impact of the porous microstructure on the overall elastic properties of the osteonal cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 33(7):881–888, 2000.
- [211] C. Sfeir, Ho C., Doll B.A., et al. Fracture repair. In Lieberman J.R. and Friedlaender G.E., editors, *Bone regeneration and repair*, pages 21–43. Totowa: Humana Press, Inc., 2005.
- [212] K. Shiraishi, H. Kawamura, and G.-I. Tanaka. Determination of alkaline-earth metals in foetus bones by inductively-coupled plasma atomic-emission spectrometry. *Talanta*, 34(10):823–827, 1987.
- [213] S.K. Sikes. *The Natural History of the African Elephant*. American Elsevier Publishing Company, Inc., New York (USA), 1971.
- [214] J.G. Skedros and S.L. Baucom. Mathematical analysis of trabecular trajectories in apparent trajectorial structures: The unfortunate historical emphasis on the human proximal femur. *J. Theor. Biol.*, 244:15–45, 2007.
- [215] J.W. Smith. Collagen fibre patterns in mammalian bone. *J. Anat.*, 94(3):329–344, 1960.

- [216] W. Sontag. Age-dependent morphometric alterations in the distal femora of male and female rats. *Bone*, 13:297–310, 1992.
- [217] X. Su, K. Sun, F.Z. Cui, and W.J. Landis. Organization of apatite crystals in human woven bone. *Bone*, 32(2):150–162, 2003.
- [218] X.W. Su, Q.L. Feng, F.Z. Cui, and X.D. Zhu. Microstructure and micromechanical properties of the mid-diaphyses of human fetal femurs. *Connect. Tissue Res.*, 36(3):271–286, 1997.
- [219] D. Taylor. Fatigue of bone and bones: An analysis based on stressed volume. *Journal of Orthopaedic Research*, 16(2):163–169, 1998.
- [220] D. Taylor, E. Casolari, and C. Bignardi. Predicting stress fractures using a probabilistic model of damage, repair and adaptation. *Journal of Orthopaedic Research*, 22(3):487–494, 2004.
- [221] D. Taylor, J.G. Hazenberg, and T.C. Lee. The cellular transducer in damage-stimulated bone remodelling: A theoretical investigation using fracture mechanics. *Journal of Theoretical Biology*, 225(1):65–75, 2003.
- [222] D. Taylor and A. Tilmans. Stress intensity variations in bone microcracks during the repair process. *Journal of Theoretical Biology*, 229(2):169–177, 2004.
- [223] S.M. Tommasini, P. Nasser, B. Hu, and K.J. Jepsen. Biological co-adaptation of morphological and composition traits contributes to mechanical functionality and skeletal fragility. *J. Bone Miner. Res.*, 23:236–246, 2008.
- [224] C.H. Turner. Toward a mathematical description of bone biology: The principle of cellular accommodation. *Calcified Tissue Int.*, 65:466–471, 1999.
- [225] A.-P. Uzel, J. Deloumeaux, J.-L. Rouvillain, G.-Y. Laflamme, A. Durandeau, and P. Caix. Comparative study of femoral diaphyseal morphometry in two male populations, in france and a french west indies island: An example of clinical relevance of comparative anatomy for orthopedic practice. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 33(3):235–240, 2011.
- [226] D. Vashishth, G. Gibson, J. Kimura, M.B. Schaffler, and D.P. Fyhrie. Determination of bone volume by osteocyte population. *Anatomical Record*, 267(4):292–295, 2002.

- [227] G. Verde-Carvallo, A. Guarino, and G. González. Mineralization of hydroxyapatite over collagen type i. *European Cells and Materials*, 7(SUPPL.2):58–59, 2004.
- [228] N. Verdonshot and R. Huiskes. Creep behavior of hand-mixed simplex p bone cement under cyclic tensile loading. *Journal of applied biomaterials*, 5(3):235–243, 1994.
- [229] A. Vetter, D.R. Epari, R. Seidel, H. Schell, P. Fratzl, G.N. Duda, and R. Weinkamer. Temporal tissue patterns in bone healing of sheep. *Journal of Orthopaedic Research*, 28(11):1440–1447, 2010.
- [230] A. Vetter, Y. Liu, F. Witt, et al. The mechanical heterogeneity of the hard callus influences local tissue strains during bone healing: A finite element study based on sheep experiments. *J. Biomech.*, 44(3):517–523, 2011.
- [231] W. Voigt. *Lehrbuch der Kristallphysik*. B. G. Teubner, 1928.
- [232] G.H. von Meyer. Die architektur der spongiosa. *Arch. Anat. Physiol. wiss. Med.*, 34:615–628, 1867.
- [233] L. Wang, S. Fritton, S.C. Cowin, and S. Weinbaum. Fluid pressure relaxation depends upon osteonal microstructure: modeling of an oscillatory bending experiment. *J. Biomech.*, 32:663–672, 1999.
- [234] F.O. Ward. *Outlines of Human Osteology*. H. Renshaw, 1838.
- [235] S. Weiner and W. Traub. Bone structure: From angstroms to microns. *FASEB Journal*, 6(3):879–885, 1992.
- [236] J.M. Weiss, S. Graves, S. Yang, E. Mendelsohn, R.M. Kay, and D.L. Skaggs. A new classification system predictive of complications in surgically treated pediatric humeral lateral condyle fractures. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 29(6):602–605, 2009.
- [237] R.T. Whalen and D.R. Carter. Influence of physical activity on the regulation of bone density. *J. Biomech.*, 21(10):825–837, 1988.
- [238] W.J. Whitehouse and E.D. Dyson. Scanning electron microscope studies of trabecular bone in the proximal end of the human femur. *Journal of Anatomy*, 118(3):417–444, 1974.
- [239] P.J. Withers, W.M. Stobbs, and O.B. Pedersen. The application of the eshelby method of internal stress determination to short fibre metal matrix composites. *Acta Metall.*, 37:3061–3084, 1989.

- [240] J. Wolff. *Das Gesetz der Transformation der Knoche*. Hirschwald, Berlin, 1892.
- [241] J.-J. Wu, H.S. Shyr, E.Y.S. Chao, and P.J. Kelly. Comparison of osteotomy healing under external fixation devices with different stiffness characteristics. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 66(8):1258–1264, 1984.
- [242] T.T. Wu. The effect of inclusion shape on the elastic moduli of a two-phase material. *Int. J. Solids Structures*, 2(1):1–8, 1966.
- [243] H. Yamada and F.G. Evans. *Strength of biological materials*. Williams & Wilkins, 1970.
- [244] G. Yang, J. Kabel, B. Van Rietbergen, A. Odgaard, R. Huiskes, and S.C. Cowin. Anisotropic hooke's law for cancellous bone and wood. *Journal of Elasticity*, 53(2):125–146, 1998.
- [245] O.H. Yeoh. Some forms of the strain energy function for rubber. *Rubber Chemistry and Technology*, 66(5):754–771, 1993.
- [246] Y.J. Yoon and S.C. Cowin. An estimate of anisotropic poroelastic constants of an osteon. *Biomech. Model. Mechan.*, 7(1):13–26, 2008.
- [247] Y.J. Yoon and S.C. Cowin. The estimated elastic constants for a single bone osteonal lamella. *Biomech. Model. Mechan.*, 7(1):1–11, 2008.
- [248] Y.J. Yoon, G. Yang, and S.C. Cowin. Estimation of the effective transversely isotropic elastic constants of a material from known values of the material's orthotropic elastic constants. *Biomech. Model. Mechan.*, 1(1):83–93, 2002.
- [249] D. Zhang and S.C. Cowin. Oscillatory bending of a poroelastic beam. *J. Mech. Phys. Solids*, 42:1575–1599, 1994.
- [250] D. Zhang, S. Weinbaum, and S.C. Cowin. Estimates of the peak pressure in bone pore water. *J. Biomech. Eng.*, 120:697–703, 1998.
- [251] Z. Zhang and H.D. Victory. Mathematical analysis of zienkiewicz-zhu's derivative patch recovery technique. *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, 12:507–524, 1996.
- [252] O.C. Zienkiewicz and J.Z. Zhu. The superconvergent patch recovery and a posteriori error estimates. part 1: The recovery technique. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 33:1331–1364, 1992.

-
- [253] P. Zioupos and J.D. Currey. Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age. *Bone*, 22(1):57–66, 1998.
- [254] V. Ziv and S. Weiner. Bone crystal sizes: a comparison of transmission electron microscopic and x-ray diffraction line width broadening techniques. *Connective Tissue Research*, 30(3):165–175, 1994.